



PCT

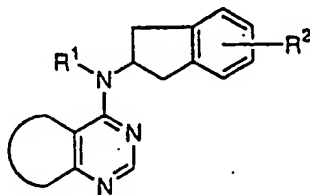
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 473/34, 487/04, 491/048, 495/04, 498/04, 513/04, A61K 31/505, 31/52, C07C 271/24, 269/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/05234</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月3日 (03.02.00)</p>																				
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03938</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月22日 (22.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/206929 1998年7月22日 (22.07.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 布川陽一(NUNOKAWA, Yoichi)[JP/JP] 〒560-0045 大阪府豊中市刀根山3丁目6-1-403 Osaka, (JP) 中塚 隆(NAKATSUKA, Takashi)[JP/JP] 〒618-0024 大阪府三島郡島本町若山台1丁目5-9-405 Osaka, (JP) 齊藤雅之(SAITOH, Masayuki)[JP/JP] 〒567-0827 大阪府茨木市稲葉町18-7-301 Osaka, (JP) 阿部圭一(ABE, Keiichi)[JP/JP] 〒563-0032 大阪府池田市石橋2-13-23-406 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>																				
<p>(54)Title: NF-kB INHIBITORS CONTAINING INDAN DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 インダン誘導体を有効成分とするNF-κB阻害剤</p> <div data-bbox="535 1281 1055 1701"> <table border="1"> <caption>Estimated data from Paw Edema graph</caption> <thead> <tr> <th>Time (hr)</th> <th>VEHICLE (ml)</th> <th>1.0mg/kg, i.p. (ml)</th> <th>0.3mg/kg, i.p. (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.35</td> <td>0.15</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.65</td> <td>0.35</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0.85</td> <td>0.55</td> <td>0.45</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="730 1743 958 1827"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract NF-kB inhibitors containing as the active ingredient indan derivatives represented by general formula (I) or salts thereof.</p>			Time (hr)	VEHICLE (ml)	1.0mg/kg, i.p. (ml)	0.3mg/kg, i.p. (ml)	0	0.0	0.0	0.0	2	0.35	0.15	0.10	4	0.65	0.35	0.25	6	0.85	0.55	0.45
Time (hr)	VEHICLE (ml)	1.0mg/kg, i.p. (ml)	0.3mg/kg, i.p. (ml)																			
0	0.0	0.0	0.0																			
2	0.35	0.15	0.10																			
4	0.65	0.35	0.25																			
6	0.85	0.55	0.45																			

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

一般式 (I) で表わされるインダン誘導体またはその塩を有効成分とする、NF-κBに対する阻害剤。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

インダン誘導体を有効成分とするNF- κ B阻害剤

技術分野

本発明は、インダン誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにNF- κ B阻害剤に関し、さらに詳細には、インダン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防または治療薬に関する。

背景技術

一酸化窒素(NO)は、NO合成酵素(NOS)によってL-アルギニンを基質として生合成されるが、NOSは、現在3種類のアイソザイム(脳型(bNOS)、血管内皮型(eNOS)、誘導型(iNOS))の存在が確認されている(Moncada, S. and Higgs, A. (1993) N Engl J Med 329, 2002-2012)。iNOSは、マクロファージや血管平滑筋細胞、肝細胞、軟骨細胞、神経膠細胞などにエンドトキシンやサイトカインを作用させることにより、遺伝子が誘導されその発現が認められるようになる(Forstermann, U., Gath, I., Schwarz, P., Closs, E.I. and Kleinert, H. (1995) Biochem Pharmacol 50, 1321-1332)。

iNOSは、種を越えて炎症状態によって誘導されることが報告されており、その酵素活性及び発現の抑制は症状緩和に効果があることが示されている(Cattell, V. and Jansen, A. (1995) Histoc hem J 27, 777-784, Nussler, A.K. and Billiar, T.R. (1993) J Leukoc Biol 54, 171-178)。

心筋炎、脳梗塞、関節炎、敗血症、多発性硬化症、全身性エリテ

マトーデス、インシュリン依存型糖尿病発症のモデル動物に対して、アルギニン誘導体もしくはアミノグアニジンが薬理効果を示したことが報告されている (Moncada, S. and Higgs, E.A. (1995) *Faseb J* 9, 1319-1330)。またNOS阻害剤であるL-N-モノメチルアルギニンは、高用量では毒性が強いが、敗血症における低血圧を改善するだけでなく、延命に対しても著効が認められ、臨床試験が行なわれている (Moncada, S. and Higgs, E.A. (1995) *Faseb J* 9, 1319-1330)。

また、iNOSのノックアウトマウスを用いた実験では、敗血症やカラゲニンで誘発した炎症に対する抵抗性が示されており、iNOSが発現することはこれらの病態の原因であることが明らかとなっている (Wei, X.Q., Charles, I.G., Smith, A., Ure, J., Feng, G.J., Huang, F.P., Xu, D., Muller, W., Moncada, S. and Liew, F.Y. (1995) *Nature* 375, 408-411)。

この様に、iNOS発現誘導が原因となって産生される過剰なNOは、正常細胞に傷害を与え、種々の病態を引き起こすと考えられる。一方、eNOSやbNOSと称される構成的に存在するNOS (cNOS) は、血圧の上昇を抑制し、維持するために必要である。そのためcNOSの活性を阻害せず、iNOSに特異的な阻害剤が求められているが、アイソザイムの酵素活性を制御する蛋白質の一次構造上の領域がそれぞれ酷似しているため、NOS阻害剤は特異性の点で十分なものは見いだされていないのが現状である (Ogden, J.E. and Moore, P.K. (1995) *Trends Biotechnol* 13, 70-78, Manning, R., Jr., Hu, L., Mizelle, H.L., Montani, J.P. and Norton, M.W. (1993) *Hypertension* 22, 40-48)。

酵素阻害薬として、主としてL-アルギニン (およびアミノ酸) 誘導体が開発されているが、アイソザイム特異性が乏しいものが多

い。アミノグアニジンやアミジン誘導体は、効力が弱いながら比較的 i N O S 特異的な阻害活性を有することが報告されている (Sout han, G.J. and Szabo, C. (1996) Biochem Pharmacol 51, 383-394) が、未だ十分な特異性を有する薬剤は見い出されていない。

一方、T N F - α は、マクロファージをはじめとする種々の細胞から産生されるサイトカインの一種で、炎症の重要なメディエーターとして考えられている (Vassalli, P. (1992) Annu Rev Immunol 10, 411-452)。T N F - α の過剰産生は正常な細胞に傷害を与え、種々の病態を引き起こすことが明らかになってきている (Muto, Y., Nouri-Aria, K.T., Meager, A., Alexander, G.J., Eddleston, A.L. and Williams, R. (1988) Lancet 2, 72-74, Sharief, M.K. and Hentges, R. (1991) N Engl J Med 325, 467-472)。

例えば、慢性関節リウマチにおいて患者関節液中や、血中で T N F - α の増加が認められている (Tetta, C., Camussi, G., Modena, V., Di Vittorio, C. and Baglioni, C. (1990) Ann Rheum Dis 49, 665-667, Venn, G., Nietfeld, J.J., Duits, A.J., Brennan, F.M., Arner, E., Covington, M., Billingham, M.E. and Hardingham, T.E. (1993) Arthritis Rheum 36, 819-826)。また、T N F - α に対する抗体は臨床試験において有効性が示されている (Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Long-Fox, A., Charles, P., Bijl, H. and Woody, J.N. (1994) Lancet 344, 1125-1127, Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Kalden, J.R., Antoni, C., Smolen, J.S., Leeb, B., Breedveld, F.C., Macfarlane, J.D., Bijl, H. and et, al. (1994) Lancet 344, 1105-1110, Rankin, E.C., Choy, E.H., Kassimos, D., Kingsley, G.H., Sopwith, A.M., Isenberg, D.A. and Panayi, G.S. (1995) Br J Rheumatol 34, 334-342)。

さらに、敗血症や炎症性腸疾患においても $\text{TNF-}\alpha$ の関与が指摘されており、抗 $\text{TNF-}\alpha$ 抗体のこれらの疾患に対する改善効果が認められている (Vincent, J.L., Bakker, J., Marecaux, G., Schandene, L., Kahn, R.J. and Dupont, E. (1992) *Chest* 101, 810-815, Hinshaw, L.B., Tekamp-Olson, P., Chang, A.C., Lee, P. A., Taylor, F., Jr., Murray, C.K., Peer, G.T., Emerson, T., Jr., Passey, R.B. and Kuo, G.C. (1990) *Circ Shock* 30, 279-292)。

これらの知見から、過剰な $\text{TNF-}\alpha$ の産生は種々の炎症を引き起こし、また増悪させることが明らかとなり、 $\text{TNF-}\alpha$ の産生抑制薬の開発が望まれている (Nyman, U., Mussener, A., Larsson, E., Lorentzen, J. and Klareskog, L. (1997) *Clin Exp Immunol* 108, 415-419)。

この様に iNOS や $\text{TNF-}\alpha$ は、様々な炎症の原因の一つであることは認識されている。しかしながら、それ以外の多くのメディエーターに関しても、炎症の原因であることが明らかにされており、疾患の原因を一つのメディエーターに特定できないことが、治療薬の開発を困難にしている。このような現状において、特定のタンパク質の発現だけを抑制するのではなく、炎症の原因として関与するタンパク質の産生や発現を広く阻害できる低分子化合物が望まれている。

$\text{NF-}\kappa\text{B}$ は、遺伝子発現の調節を行うタンパク質であって、いわゆる転写因子の一つである。正常細胞をインターロイキン-1 (IL-1) や $\text{TNF-}\alpha$ といった炎症性サイトカイン、リポ多糖で、または紫外線などで刺激すると $\text{NF-}\kappa\text{B}$ は、活性化されて、細胞質から核内へ移行し、ゲノム DNA 上の特異塩基配列に結合し、種々の遺伝子の発現に関与するようになる (Blackwell, T.S. and

Christman, J.W. (1997) Am J Respir Cell Mol Biol 17, 3-9)。

i N O S および T N F - α をコードする遺伝子は、全く異なる遺伝子であるが、そのゲノム遺伝子の発現調節領域に N F - κ B が結合する領域が認められ、N F - κ B の活性化がそれらタンパク質の発現に共通して重要であることが明らかになっている (Jongeneel, C.V. (1994) Prog Clin Biol Res 388, 367-381, Xie, Q.W., Kas hiwabara, Y. and Nathan, C. (1994) J Biol Chem 269, 4705-4708, Nunokawa, Y., Oikawa, S. and Tanaka, S. (1996) Biochem Biophys Res Commun 223, 347-352)。

N F - κ B によって発現調節を受けている遺伝子は、i N O S や T N F - α にとどまらず、I L - 1, I L - 6, I L - 8 などの炎症性サイトカインや、I C A M - 1, V C A M - 1, E L A M - 1 などの細胞接着分子などの免疫炎症反応に関与するものにも多く認められている (Collins, T., Read, M.A., Neish, A.S., Whitley, M.Z., Thanos, D. and Maniatis, T. (1995) Faseb J 9, 899-909) 。さらに、炎症性サイトカインは、レセプターに結合すると種々の経路によって、N F - κ B を活性化するシグナルを伝達していくことが知られており、このことが炎症を一層悪化させる原因とも考えられている。このように、炎症において N F - κ B の活性化は、疾病の原因および増悪因子として理解されている (Baeuerle, P.A. and Baichwal, V.R. (1997) Adv Immunol 65, 111-137) 。

また、H I V, H T L V - 1, C M V、アデノウイルスなどは宿主細胞における N F - κ B を活性化することが近年報告されている (Dezube, B.J., Pardee, A.B., Beckett, L.A., Ahlers, C.M., E cto, L., Allen-Ryan, J., Anisowicz, A., Sager, R. and Crum paker, C.S. (1992) J Acquir Immune Defic Syndr 5, 1099-1104, Nabel, G. and Baltimore, D. (1987) Nature 326, 711-713, Faze

ly, F., Dezube, B.J., Allen-Ryan, J., Pardee, A.B. and Ruprecht, R.M. (1991) *Blood* 77, 1653-1656, Munoz, E. and Israel, A. (1995) *Immunobiology* 193, 128-136)。NF- κ Bの活性化によってその転写が活性化され、ウイルスの増殖と感染が進行する。

したがって、NF- κ Bの活性化を抑制することにより、これらの炎症性サイトカインや接着分子遺伝子およびウイルスの発現誘導を、一網打尽に抑制することが可能であり、NF- κ B活性化抑制物質は、NF- κ Bの活性化が直接または間接的に原因となる疾患、特に種々の炎症性疾患、自己免疫性疾患の治療薬、免疫抑制剤、ウイルス性疾患の治療薬として有望である。

現在、リウマチなどの慢性疾患の治療薬として、グルココルチコイドなどのステロイドホルモンや非ステロイド剤のアスピリン製剤などが使用されている。しかしながら、グルココルチコイドは感染症の増悪、消化性潰瘍の発生、中枢作用などの重篤な副作用が現れることが知られており、長期投与ができないという問題がある。また、非ステロイド剤はプロスタグランジンなどの産生を抑制するが、根本治療とはならず、消化性潰瘍の発生や中枢作用などの副作用が現れることが知られている。

近年、これらの抗炎症薬が高用量でNF- κ Bの活性化を抑制することも報告されている (Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmberg, A. and Karin, M. (1995) *Science* 270, 286-290, Shackelford, R.E., Alford, P.B., Xue, Y., Thai, S.F., Adams, D.O. and Pizzo, S. (1997) *Mol Pharmacol* 52, 421-429, Bitko, V., Velazquez, A., Yang, L., Yang, Y.C. and Barik, S. (1997) *Virology* 232, 369-378)。しかしながら、これらの化合物は、多岐にわたる薬理作用のため副作用を有しており、より安全性の高い新しいメカニズムに基づく薬剤の開発が望まれている。

また、TNF- α の作用を阻害する方法には、TNF- α に特異的に結合する抗体や、TNF受容体タンパク質を利用することが考えられるが、いずれも高分子タンパク質であり、経口投与に適していない。

現在、NF- κ B阻害剤としていくつかの化合物が知られており、例えば、置換ピリミジン誘導体（W09709315号公報、W09709325号公報、J. Med. Chem., 41, 413(1998)）、キサントシン誘導体（特開平9-227561号公報）、イソキノリン誘導体（特開平10-87491号公報）等があるが、未だ真に薬効を持つ薬剤がないのが現状である。

また、インダン誘導体についてはいくつかの化合物が報告されており、例えば、降圧作用を有するアデノシン誘導体（特開平2-184649号公報、J. Med. Chem., 34, 1043(1991)）、抗アレルギー作用を有するアデノシン誘導体（特開昭60-193998号公報）、抗鬱作用を有するキナゾリン誘導体（米国特許第3470182号）等があるが、NF- κ Bの活性化を抑制する化合物は知られていない。

さらに、最近、NO産生阻害作用を有するヘテロ環化合物が公開されている（特開平10-87492号公報）が、NF- κ Bの活性化を抑制することを課題とするものではない。なお、ここで開示されている化合物は、ピリミジン環及びアミノ基の置換基について、一般式（I）で示される本発明化合物とは異なっている。

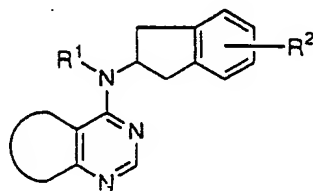
発明の開示

本発明は、NF- κ Bの活性化を抑制することによって、NF- κ Bの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防薬および治療薬を提供するものである。より具体的にはNOやTNF- α の過剰産生が発症原因として考えられる疾患、例えば敗血症、変形性関

節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトT細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳虚血性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患などの治療および予防薬を提供するものである。

発明者らは、NF- κ Bの活性化を抑制する物質について鋭意研究を重ねた結果、一般式(I)で表されるインダン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩が強力にNF- κ Bの活性化を抑制することを見出し、さらに、これらがNOおよびTNF- α の産生を遺伝子レベルで抑制するとの知見を得て本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の一般式(I)：



(式中、

R¹ は水素原子あるいは炭素数1～4のアルキル基を表わし、そして

R² は水素原子、

—OR³基〔基中、R³は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は—(CH₂)_nA基(nは0、または1, 2もしくは3の整数を示し、そしてAは

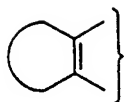
ヘテロ環を示す)を示す]、

—O C O R⁴ 基 [基中、R⁴ は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す)を示す]、

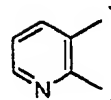
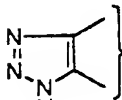
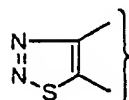
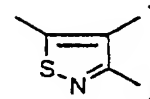
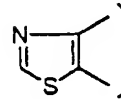
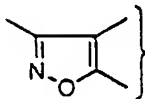
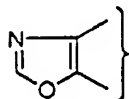
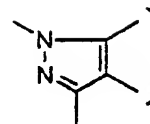
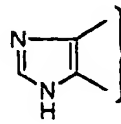
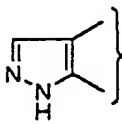
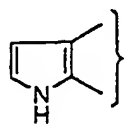
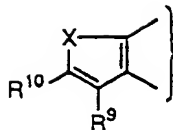
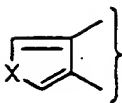
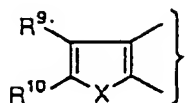
—C O O R⁵ 基 [基中、R⁵ は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、A はヘテロ環を示す)を示す]、

—C O N R⁶ R⁷ 基 [基中、R⁶ および R⁷ は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す)を示し、あるいは R⁶ および R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

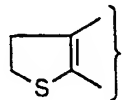
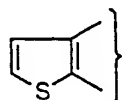
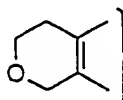
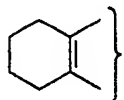
—C H = C H R⁸ 基 (基中、R⁸ は炭素数 1～4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す)を表わし、



は



(式中、 R^9 および R^{10} は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいは R^9 および R^{10} は一緒になって



を示し、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す) から成る群から選ばれるいずれか1つの骨格を表わす)

で表わされるインダン誘導体、それらの薬理学的に許容される塩、これらを有効成分とするNF- κ B阻害剤、TNF- α 産生抑制剤及びNO産生抑制剤、ならびにこれらの炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患の予防または治療薬、免疫抑制剤への使用に関する。

図面の簡単な説明

図1は、実施例32の化合物の、ラットカラゲニン足浮腫モデルによる実験例4の結果を示すグラフである。それぞれのポイントは平均値 \pm SE (n=5) で示した。Dunnett's testによって検定を行い、* p < 0.05, ** P < 0.01で示した。

発明の実施の態様

NF- κ B阻害剤及びTNF- α 産生抑制剤は、IL-1, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, iNOS、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン- β 、ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 β 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc, HIV, HTLV-1, SV40, CMVおよびアデノウイルスからなる群より選ばれた1または2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として使用される。

また、一般式(I)で表されるインダン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするNF- κ Bの活性化に起因する疾患、TNF- α 産生過剰に起因する疾患及びNO産生過剰に起因

する疾患の予防または治療薬が提供される。

また、薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸等の有機酸、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、あるいはアンモニウム等の有機アミンとの塩をあげることができる。

式中、 R^1 は水素原子あるいは炭素数 1～4 のアルキル基を表わし、アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等炭素数 1～4 の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル等の飽和脂環式炭化水素基、シクロプロピルメチル基等があげられる。好ましい例としては、 R^1 は水素原子、メチル基またはエチル基があげられる。

また、 R^2 は水素原子、

—OR³ 基 [基中、 R^3 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_nA 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

—OCOR⁴ 基 [基中、 R^4 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH

$_{2})n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

—COOR⁵ 基 [基中、R⁵ は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

—CONR⁶ R⁷ 基 [基中、R⁶ および R⁷ は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R⁶ および R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

—CH=CHR⁸ 基 (基中、R⁸ は炭素数 1～4 のアルキル基、または置換されていてもよいフェニル基を示す) があげられる。

具体例として、R³、R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ の炭素数 1～7 のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、ヘプチル等炭素数 1～7 の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シ

クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の飽和脂環式炭化水素基、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等の飽和脂環式炭化水素-脂肪族炭化水素基等があげられる。

炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環としては、インデン、インダン、ナフタレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン等があげられる。

炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等があげられる。

フェニル基、炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環および炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基は、その環上に例えば、

水酸基；

カルボキシル基；

アミノ基；

塩素原子、フッ素原子のようなハロゲン原子；

メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基；

ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基およびフェニル基；

メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基の様な好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルキルオキシ基；

ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基の様な好ましくは炭素数 7 ~ 11 のアラルキルオキシ基お

よびフェノキシ基；

メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基のような好ましくは炭素数 2 ～ 5 のアルキルオキシカルボニル基；

ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数 8 ～ 12 のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；

メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは同一または異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基；あるいは

メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは、同一又は異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 ～ 8 員のヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基；

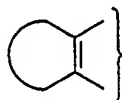
等から選ばれた 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい。

A で示されるヘテロ環としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾ

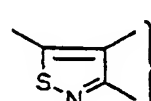
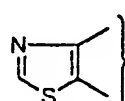
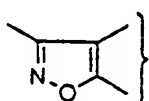
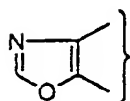
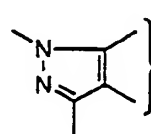
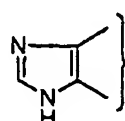
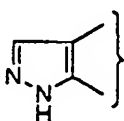
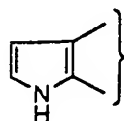
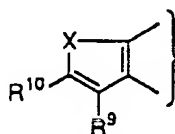
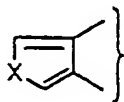
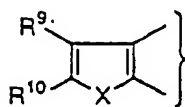
フラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリンおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。

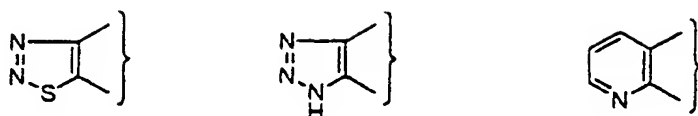
R^6 および R^7 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環の好ましい具体例としては、好ましくは5～8員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン等があげられる。

R^8 の炭素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基の置換基としては、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 について前記したものがあげられる。



は、





(式中、 R^9 および R^{10} は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいは R^9 および R^{10} は一緒になって



を示し、そして X は酸素原子あるいは硫黄原子を示す) があげられる。

R^9 および R^{10} のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等があげられる。

置換されていてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他、メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基や、ベンジル基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは、同一または異なる 2 個の組み合わせで置換されたアミノ基、あるいは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～8 員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基等があげられる。

エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基と

しては、カルボキシ基の他、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基のような好ましくは炭素数 2 ～ 5 のアルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基のような好ましくは炭素数 8 ～ 12 のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基、アミノ基の他、メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基や、ベンジル基のような好ましくは炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは、同一または異なる 2 個の組み合わせで置換されたアミノ基、あるいは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 ～ 8 員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基等があげられる。

炭素数 1 ～ 4 のアルキル基としては、 R^1 について前記したものがあげられる。

炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基等があげられる。

置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基としては、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 について前記したものがあげられる。

置換されていてもよいヘテロ環としては、A について前記したものがあげられ、これらはさらに環上に例えば、 R^9 および R^{10} について前記した、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルキルオキシ基等の置換基を有していてもよく、例えば、フラン、チオフェン、3-メチルピリジン等があげられる。

本発明は特に、 R^2 が水素原子を示すインダン誘導体又はその薬

理学的に許容される塩を提供する。

本発明はまた、 R^2 が $-OR^3$ 基 [基中、 R^3 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、または $-(CH_2)_n A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す] を示す前記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

本発明はまた、 R^2 が $-OCOR^4$ 基 [基中、 R^4 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す] を示す前記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

本発明はまた、 R^2 が $-COOR^5$ 基 [基中、 R^5 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す] を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

本発明はさらに、 R^2 が $-CONR^6 R^7$ 基 [基中、 R^6 および R^7 は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n A$

基 (n は 0、または 1、2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す] を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

本発明はさらに、 R^2 が $-CH=CHR^8$ 基 (基中、 R^8 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

本発明の具体的な化合物として、次のインダン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) - 7 - メチルチエノ [3, 2 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) フロ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン、

7 - (2 - インダニルアミノ) - *u* - トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン、

7 - (2 - インダニルアミノ) オキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン、

3 - メチル - 4 - (2 - インダニルアミノ) イソキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン、

- 7 - (2 - インダニルアミノ) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン、
2 - (2 - インダニルアミノ) - 1 - チア - 2, 3, 5, 7 - テトラザインデン、
6 - (2 - インダニルアミノ) - 7 - メチルイソチアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン、
7 - (2 - インダニルアミノ) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - [N - (2 - インダニル) - N - メチルアミノ] - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - フェニルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - (2 - チエニル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
5 - (2 - フリル) - 4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5, 6 - ジメチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - [6 - (3 - メチルピリジル)] チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - イソプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - メトキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - ヒドロキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (5 - フェノキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - [5 - [(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] インダン - 2 - イル] アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (5 - メトキシカルボニルインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (5 - カルボキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン ナトリウム塩、

N - プロピル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ - 5 - インダンカルボキサミド、

N - フェニル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ - 5 - インダンカルボキサミド、

N - ベンジル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ - 5 - インダンカルボキサミド、

2 - [5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノインダン - 5 - カルボン酸 モルホリンアミド、

4 - (4 - メトキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (4 - メトキシカルボニルインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (5 - アセトキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (5 - ベンゾイルオキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

6 - (2 - インダニルアミノ) プリン、及び

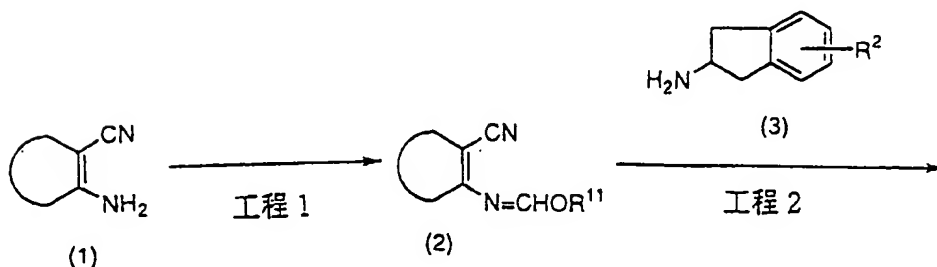
4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン。

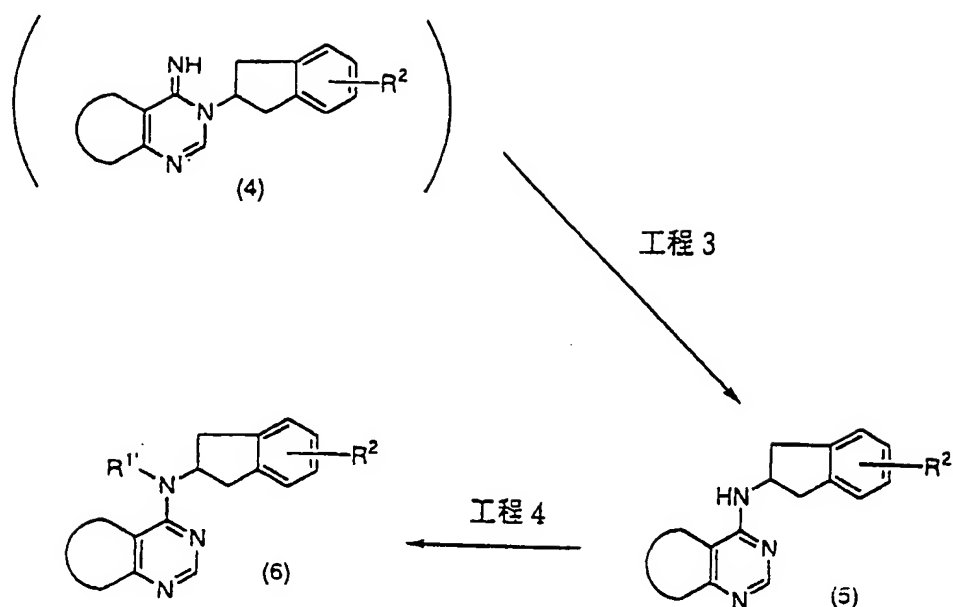
本発明の有効成分として用いられる一般式 (I) で示されるインダン誘導体は、例えば、特開平5-310743号公報、特開平5-310748号公報、J. Am. Chem. Soc., 76, 6073(1954)、J. Am. Chem. Soc., 78, 784(1956)、J. Am. Chem. Soc., 88, 3829(1966)、J. Org. Chem., 26, 4961(1961)、J. Org. Chem., 29, 2116(1964)、Chem. Pharm. Bull., 16, 750(1968)、J. Chem. Soc.(C), 1856(1967)、Angew. Chem., internat. Edit., 6, 83(1967)、Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges., 301, 611(1968)、J. Med. Chem., 31, 454(1988)、J. Heterocyclic Chem., 30, 509(1993)などに記載の方法およびこれらに準じた方法により製造することができる。

方法 1

一般式 (I) で示されるインダン誘導体は、例えば、反応工程式 1 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式 1





まず、アミノニトリル(1)をオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル等のオルトエステルと縮合することによりイミノエーテル(2)(R^1 は炭素数1～4のアルキル基、好ましくはメチルあるいはエチルを表わす)が得られる(工程1)。この反応は、場合によっては無水酢酸の存在下で行われる。イミノエーテル(2)(R^1 は炭素数1～4のアルキル基、好ましくはメチルあるいはエチルを表わす)は、式(3)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす)で表わされるアミノインダン誘導体あるいはそれらの塩と塩基性条件下反応すると、イミン体(4)を経て工程3に示すジムロート転位により、式(5)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体を与える。反応温度は80℃～140℃が好ましい。

また、イミノエーテル(2)を単離することなく、無溶媒で以下の工程2、工程3を行い、式(5)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体を製造することもできる。

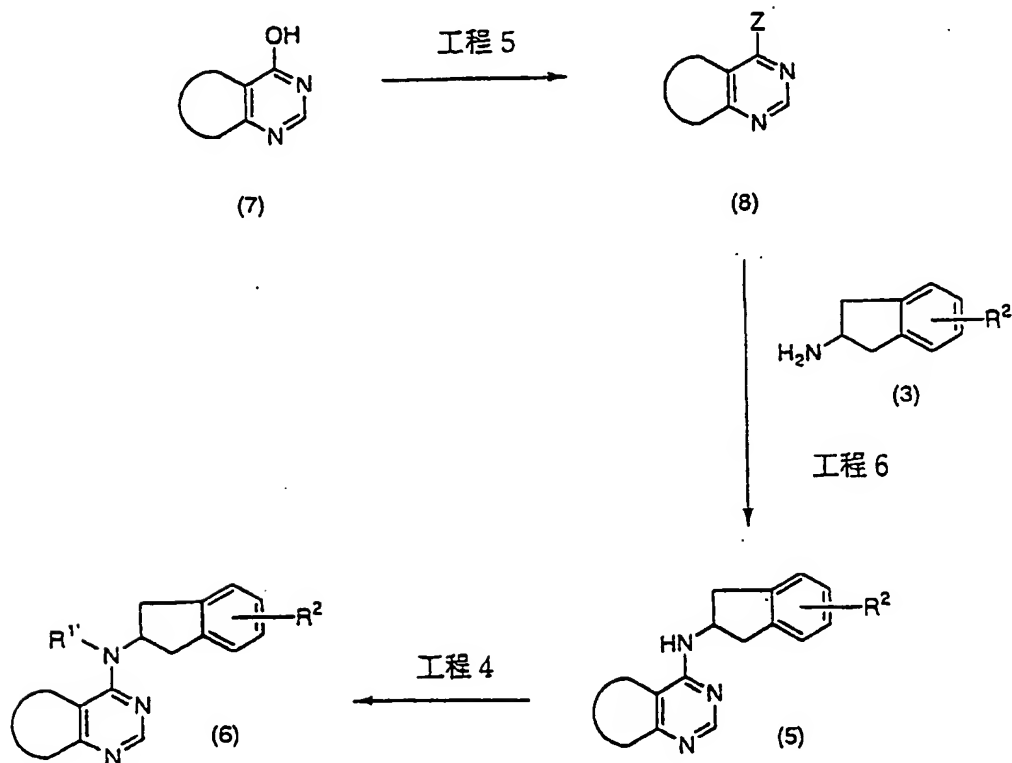
こうして得られた式(5)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わ

す) のインダン誘導体のアミノ基をアルキル化することによって、式(6) ($R^{1'}$ は炭素数1~4のアルキル基、及び R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす) で表わされるインダン誘導体を製造することができる(工程4)。アルキル化の方法としては、ハロゲン化アルキル、アルキルスルホン酸エステル、およびアルキル硫酸の求核置換反応や、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、対応するアルデヒドおよびケトンと反応させる還元的アルキル化法等が適応できる。

方法2

式(5) (R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす) のインダン誘導体は、反応工程式2に示す方法によっても合成することができる。

反応工程式2



まず、式(7)で表わされる4-ヒドロキシピリミジン誘導体から、式(8)(式中、Zは脱離基、好ましくは塩素原子又はメチルチオ基を表わす)で表わされる4位置換体を合成する(工程5)。例えば、Zが塩素原子である式(8)で示される化合物は、式(7)をオキシ塩化リンあるいは塩化チオニルと、ジエチルアニリン等の塩基の存在下、あるいは非存在下加熱することによって合成することができる。また、Zがメチルチオ基である式(8)の化合物は、式(7)を五硫化二リン、続いて、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化メチルと反応することにより合成することができる。

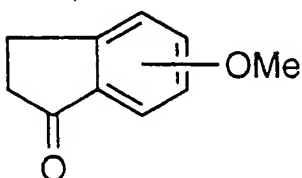
こうして得られた式(8)(式中、Zは脱離基、好ましくは塩素原子、メチルチオ基を表わす)を、トリエチルアミン等の塩基の存在下あるいは非存在下、室温～180℃の反応温度で、式(3)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす)で表わされるアミノインダン誘導体あるいはそれらの塩によりアミノ化することによって、式(5)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体を得られる(工程6)。この反応は無溶媒、あるいは好ましくはエタノール等の非反応性溶媒中で行われる。

得られた式(5)(R^2 は一般式(I)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体のアミノ基のアルキル化は、前述した方法によって行われる(工程4)。

これらの方法で目的化合物を合成する際の合成原料となるアミノインダン誘導体(3)は、特開昭63-23853号公報、J. Med. Chem., 25, 1142(1982)、J. Med. Chem., 33, 703(1990)、Synthesis, 285(1995)、Chem. Rev., 95, 2457(1995)、J. Org. Chem., 58, 2201(1993)、Synthesis, 47(1989)、J. Am. Chem. Soc., 90, 5616(1968)、J. Am. Chem. Soc., 119, 7974(1997)、実験化学講座第

20 卷（第 4 版），187 ページ（1992 年，丸善（株））、実験化学講座第 22 卷（第 4 版），3 ページ，43 ページおよび 137 ページ（1992 年，丸善（株））、実験化学講座第 23 卷（第 4 版），7 ページ（1992 年，丸善（株））、に記載の方法およびこれらに準じた方法を用い、以下に示すような合成法によって製造することができる。

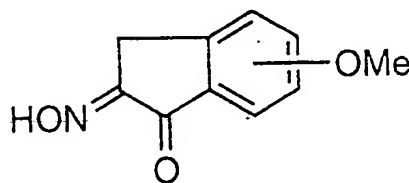
一般式（9）：



(9)

のケトン体のカルボニル基の α 位を、亜硝酸イソアミル、亜硝酸ブチル、亜硝酸エチル等の亜硝酸エステルを用い、塩酸などの酸触媒の存在下、ジエチルエーテル、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、塩化メチレン等の非反応性溶媒中、室温～60℃でオキシム化する。好ましくは、亜硝酸イソアミル、塩酸を用いて、メタノール中 40℃で反応を行うと良い。

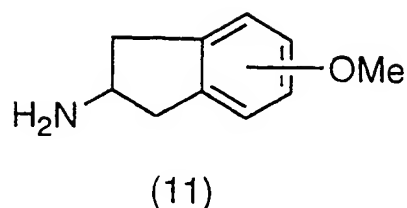
このようにして得られた一般式（10）：



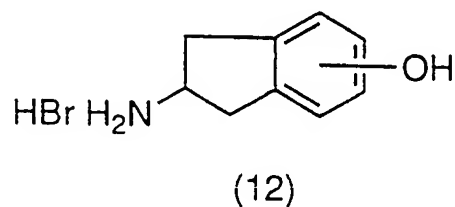
(10)

のオキシム体を好ましくは、酢酸中、硫酸あるいは過塩素酸等を添加し、塩化パラジウムの存在下あるいは非存在下、パラジウム炭素を触媒として、常圧あるいは加圧の水素雰囲気下、室温～60℃の

反応温度で接触水素添加を行い、一般式（１１）：

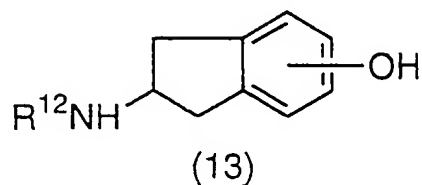


のアミン体が得られる。次に、アミン体（１１）を、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、ヨウ化水素酸、臭化水素酸等を用いて室温あるいは加熱下、好ましくは酢酸中、臭化水素酸を用いて加熱還流することによって、脱メチル化反応を行い一般式（１２）：



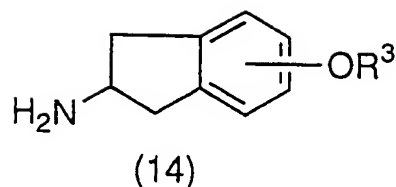
で示される化合物が得られる。

一般式（１３）：



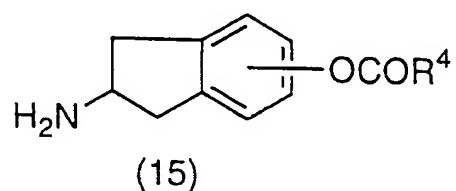
（式中、 R^{12} はアミノ基の保護基、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基である）で表される化合物は、化合物（１２）のアミノ基への保護基の導入反応であり、〔ペプチド合成の基礎と実験，泉屋信夫，加藤哲夫，青柳東彦，協道典 著，（１９８５年，丸善（株））〕記載の方法によって合成することができる。

一般式 (14) :



(式中、 R^3 は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物 (13) のエーテル化とアミノ保護基の脱保護反応により得られる。エーテル化は、例えば〔実験化学講座第20巻(第4版), 187ページ(1992年, 丸善(株))〕記載の方法により行うことができる。また、アミノ保護基の脱保護反応も一般的方法、例えば〔ペプチド合成の基礎と実験, 泉屋信夫, 加藤哲夫, 青柳東彦, 協道典 著, (1985年, 丸善(株))〕記載の方法によって行うことができ、好ましくは、酸あるいは接触水素添加による脱保護反応である。脱保護反応に酸を用いた場合、エーテル誘導体 (14) は使用した酸との塩として製造できる。

一般式 (15) :

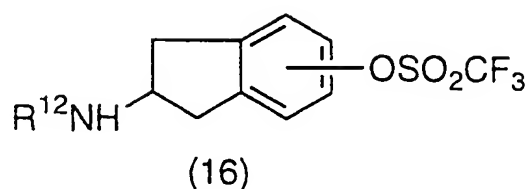


(式中、 R^4 は前記と同じ意味を表わす) で表されるエステル誘導体は、化合物 (13) のエステル化、続くアミノ基の脱保護反応により合成される。

エステル化は一般的方法、例えば、〔実験化学講座第22巻(第4版), 43ページ(1992年, 丸善(株))〕記載の方法によ

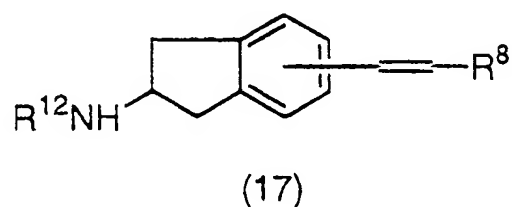
り行うことができる。アミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の方法で行うことができる。

一般式 (16) :

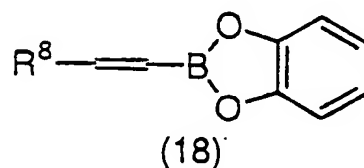


(式中、 R^{12} は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物 (13) のフェノール性水酸基のトリフルオロメタンスルホン酸エステル化であり、無水トリフルオロメタンスルホン酸およびピリジンを用いて製造することができる。

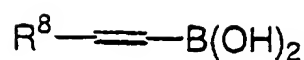
一般式 (17) :



(式中、 R^8 および R^{12} は前記と同じ意味を表わす) で表されるビニル誘導体は、トリフルオロメタンスルホン酸エステル (16) と、一般式 (18) :



(式中、 R^8 は前記と同じ意味を表わす) で表されるカテコールボラン誘導体、あるいは一般式 (19) :

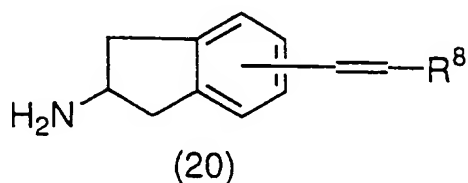


(19)

(式中、 R^8 は前記と同じ意味を表わす) で表されるボロン酸誘導体の、パラジウム触媒および塩基を用いたクロスカップリング反応によって製造される。ここで用いるパラジウム触媒は、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ($\text{dppf} = 1,1'$ -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、 $\text{Pd}(\text{DBA})_2$ /ジフェニル(2,4,6-トリメトキシフェニル)ホスフィン (DBA = ジベンザルアセトン)、 $\text{Pd}(\text{DBA})_2$ /ビス(2,4,6-トリメトキシフェニル)フェニルホスフィン等であり、塩基は、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド等であり、用いる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン、ジメトキシエタン、エタノール等である。

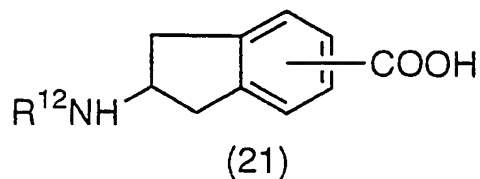
さらに、パラジウム触媒の分解を防ぐために、ヨウ化カリウム、臭化カリウム、塩化リチウム等を添加してもよい。好ましくは、上記のパラジウム触媒のいずれかを用い、塩基として、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのいずれか、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、あるいはトルエンとエタノールの混合溶媒のいずれか、さらに添加物として、臭化カリウム、塩化リチウムのいずれかを用いる。好ましい反応温度は、室温～120℃である。

一般式(20)：



(式中、 R^8 は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物 (17) のアミノ保護基をトリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、臭化水素、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて除去することによって、使用した酸との塩として製造できる。

一般式 (21) :



(式中、 R^{12} は前記と同じ意味を表わす) で表されるカルボン酸は、ビニル誘導体 (17) の、1) 酸化的開裂によるアルデヒドの生成、2) アルデヒドのカルボン酸あるいはカルボン酸エステルへの酸化、及び 3) カルボン酸エステルの加水分解 (カルボン酸エステルへ酸化された場合) を経て合成される。

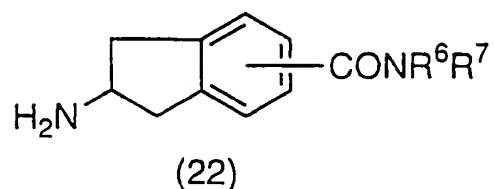
1) の酸化的開裂によるアルデヒドの生成においては、好ましくは四酸化オスニウムと過ヨウ素酸ナトリウムの酸化剤を用い、エーテル、ジオキサン、アセトン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒のいずれかと水との混合溶媒中で反応を行う。

2) の酸化においては、好ましくは酸化剤として二酸化マンガ、酸化銀、argentic oxide (AgO) のいずれか、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコールを使用し、室温～50℃の温度で反応を行う。または、亜塩素酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、イソブチレンあるいは過酸化水素、tert-ブタノール/水あるいはアセトニトリル/水の水性溶媒を用いて反応を行う。酸化剤として二酸化マンガを使用した場合、使用したアルコールに対応したカルボン酸エステルが生成し、これをアルカリを用いた公知の方

法で加水分解してカルボン酸とする。

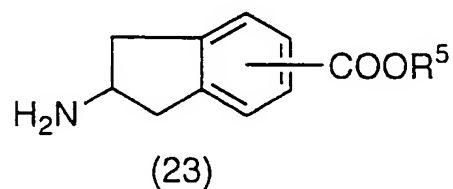
また、ビニル誘導体（１７）を過マンガン酸カリウムと反応することによっても、カルボン酸を直接製造することができる。

一般式（２２）：



（式中、 R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表わす）で表されるアミド誘導体は、カルボン酸（２１）のアミド化、続いてアミノ保護基の脱保護反応によって製造できる。アミド化は一般的方法、例えば、〔実験化学講座第２２巻（第４版），１３７ページ（１９９２年，丸善（株））、あるいは、ペプチド合成の基礎と実験，泉屋信夫，加藤哲夫，青柳東彦，脇道典 著，（１９８５年，丸善（株））〕記載の方法により行うことができる。アミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の方法で行うことができる。脱保護反応に酸を用いた場合、アミド誘導体（２２）は使用した酸との塩として製造できる。

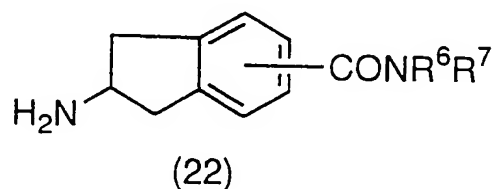
一般式（２３）：



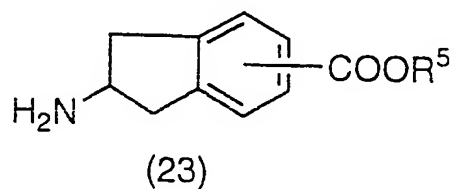
（式中、 R^5 は前記と同じ意味を表わす）で表されるエステル誘導体は、カルボン酸（２１）のエステル化、続いてアミノ保護基の脱

保護反応により得られる。エステル化およびアミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の一般的な方法で行うことができる。脱保護反応に酸を用いた場合は使用した酸との塩として得られる。

一般式 (22) :

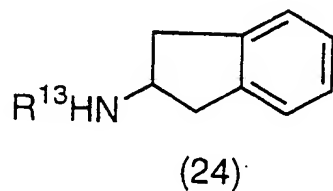


(式中、 R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物、および一般式 (23) :

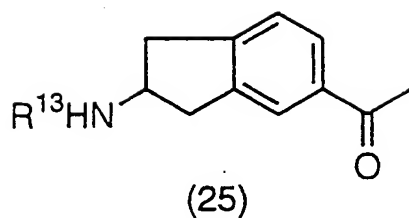


(式中、 R^5 は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物の一部は、次のような方法によっても合成することができる。

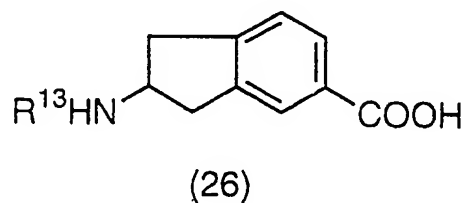
まず、化合物 (24) :



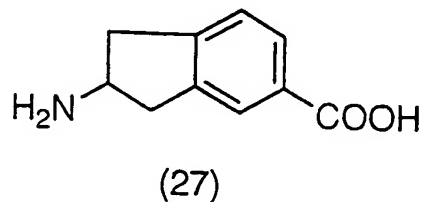
(式中、 R^{13} はアミノ基の保護基、好ましくはアセチル基あるいはベンゾイル基を表わす) のベンゼン環へアセチル基を導入し、化合物 (25) :



(式中、 R^{13} は前記と同じ意味を表わす)へと導く。アセチル化は、好ましくは塩化アセチルあるいは無水酢酸、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、塩化チタン(IV)等のルイス酸とニトロベンゼン、二硫化炭素、塩化メチレン、塩化エチレン等の溶媒を用いて行う。次に、得られたアセチル体(25)をハイポハライトと反応させる。好ましくは、ジオキサン/水、テトラヒドロフラン/水等の水性溶媒中で、次亜塩素酸ナトリウムあるいは次亜臭素酸ナトリウム等のハイポハライトと室温で反応させる。これによって、化合物(26)：

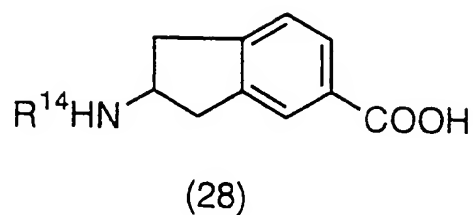


(式中、 R^{13} は前記と同じ意味を表わす)が得られ、続いて酸によってアミノ基の保護基を除去すれば脱保護体(27)：

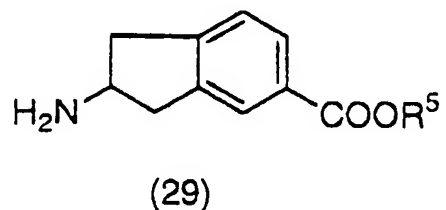


は使用した酸との塩として製造できる。

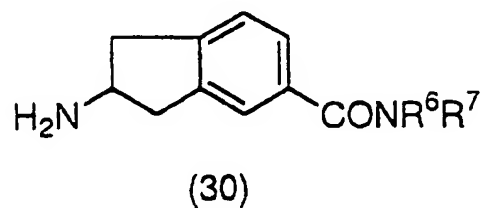
アミノ基に別の保護基を導入して、化合物（２８）：



（式中、 R^{14} は、例えばtert-ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基を表す）とし、これをエステル化、再脱保護すれば一般式（２９）：



（式中、 R^5 は前記と同じ意味を表わす）で示されるエステル体およびその塩が得られ、アミド化、再脱保護すれば一般式（３０）：



（式中、 R^6 および R^7 とは前記と同じ意味を表わす）で示されるアミド体およびその塩が得られる。一般式（２９）のエステル体は、化合物（２７）を塩化チオニルまたは塩化水素もしくはトルエンスルホン酸等の酸の存在下、アルコール中で加熱することによっても製造できる。

得られた本発明の化合物（Ⅰ）は、必要に応じて上記した種々の

塩に変換することができ、また、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができる。

さらに、本発明化合物（I）の中には、不斉点を有するものがあり、これら光学異性体も本発明の化合物に含まれ、これらはラセミ体から種々の方法により分離して単一の光学活性体として得ることができる。用いられる方法としては、

（１）光学活性カラムにより分離する方法、

（２）光学活性な酸を用いて塩とした後、再結晶により分離する方法、

（３）酵素反応を用いて分離する方法

（４）上記（１）～（３）を組み合わせで分離する方法、
などが例示される。

一般式（I）で表わされる本発明に係る物質は、NF- κ Bの活性化を抑制することができるため、NF- κ Bの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防薬および治療薬として有効である。具体的には、例えば、NOやTNF- α の過剰産生に起因する疾患、例えば、敗血症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトT細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳虚血性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患などに対する治療及び予防薬として有用である。

本発明に係る化合物を上述の医薬組成物として使用する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤等の剤形で経口的に、あるいは水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との溶液、又は懸濁液剤等の注射剤の形で非経口的に使用でき

る。例えば、これらは当該化合物と、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、安定剤等とを、一般に認められた形態で混和することによって製造することができる。錠剤等に混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチンのような結合剤、コーンスターチのような膨化剤、結晶性セルロースのような賦形剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤等を用いることができる。カプセルの剤形である場合には、前記の組成物に更に液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物にも、通常の処方を適用することができる。

注射用の水溶液としてはブドウ糖等を含む等張液等が挙げられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤、無痛化剤等を配合してもよい。このようにして得られる製剤は、例えば、ヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与量は、症状等により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.01～100 mg、好ましくは約0.1～50 mg、より好ましくは約1.0～25 mgである。非経口的に投与する場合は、例えば、注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.001～50 mg程度、好ましくは約0.01～25 mg程度、より好ましくは約0.1～10 mg程度を静脈注射により投与するのが好ましい。

NF- κ B阻害効果は、NF- κ Bの活性化によって制御されている遺伝子の発現を検出することや、その遺伝子がコードするタンパク質の発現量を直接、または間接的に測定することで調べることができる。

また、炎症性タンパク質の過剰発現を抑制する効果は、実験例に結果として示してあるように、IL-1やTNF- α などのサイト

カインやリポ多糖などで細胞もしくは動物個体を刺激することによって、培養液または体液中に上昇してくる炎症性タンパク質量を直接もしくは間接的に測定することで調べることができる。

また、広義の抗炎症作用を *in vivo* で確認する方法としては、デキストランやカラゲニンで誘発した浮腫を抑制する効果で調べることができる。このモデルにおいては NO や $\text{TNF-}\alpha$ の産生を抑制することが有効であることが報告されている (Filion, M.C. and Phillips, N.C. (1997) *Br J Pharmacol* 122, 551-557, Tsao, P.W., Suzuki, T., Totsuka, R., Murata, T., Takagi, T., Ohmachi, Y., Fujimura, H. and Takata, I. (1997) *Clin Immunol Immunopathol* 83, 173-178, Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Hake, P., Salzman, A.L. and Szabo, C. (1998) *Free Radic Biol Med* 24, 450-459)。さらに、具体的な疾患、例えば敗血症治療薬としての効果は、マウスなどの動物にリポ多糖を投与し、生存率を改善することで評価することができる。

また、慢性関節リウマチ治療薬としての効果は、アジュバントを用いた関節炎の動物モデルで薬効を評価することもできる。心筋梗塞のモデル動物を使用した場合には、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ のデコイ (おとり) 配列を有する DNA が梗塞巣を抑制することが示されている (Sawa, Y., Morishita, R., Suzuki, K., Kagisaki, K., Kaneda, Y., Maeda, K., Kadoba, K. and Matsuda, H. (1997) *Circulation* 96, 11-280-284; discussion 11-285) ので、この様なモデル動物も虚血性心疾患治療薬の薬効を調べるのに適している。

このように、 NO および $\text{TNF-}\alpha$ 産生抑制作用を有する $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 阻害薬の疾患治療薬としての効果は、当業者であれば作製可能な公知のモデル動物によっても確認することができる。

実施例

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

製造例 1. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-
ヒドロキシインダン

方法 1

a) 6-メトキシ-1-インダノン (8.6g, 53mmol) (J. Org. Chem., 35, 647(1970)参照) をメタノール (500ml) に加え、40℃ に加熱後、亜硝酸イソアミル (15ml, 110mmol)、濃塩酸 (8.5ml) を加えて2時間攪拌した。反応液を冷却して析出する結晶を濾取し、次の物性値を有する6-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (5.5g, 29mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.69(2H, s), 3.83(3H, s), 7.21(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 12.58(1H, br.s)。

b) 6-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (5.5g, 29mmol) を酢酸 (85ml) に懸濁し、パラジウム炭素 (10%, 2.0g)、塩化パラジウム (60mg)、濃硫酸 (4ml) を加えて水素雰囲気下、5kg/cm² で6時間攪拌した。反応液を濾過して得られた濾液を減圧で濃縮後、10% 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-メトキシインダン粗生成物として得た。これは精製することなく次の反応の原料とした。

c) 2-アミノ-5-メトキシインダン粗生成物に30% 臭化水素酸-酢酸 (6.0ml)、48% 臭化水素酸水溶液 (4.0ml) を加えて2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、ジオキサン、トルエンを加え、再度溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジオキサン (100ml)、水 (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (約10ml) で反応液を中和し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (7.0g, 32mmol) を加え、

室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（2.5g，10mmol）を得た。

^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ）： δ 1.54(9H, s), 2.70(2H, dt, $J=5\text{Hz}$, 12Hz), 3.20(2H, m), 4.43(1H, br.s), 4.75(1H, br.s), 5.26(1H, br.s), 6.64(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 18Hz), 6.69(1H, s), 7.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

方法 2

a) 6-メトキシ-1-インダノンの代わりに5-メトキシ-1-インダノン（5.0g, 31mmol）、メタノール（100ml）、亜硝酸イソアミル（1.9ml, 14mmol）、濃塩酸（1.2ml）を用いて、方法 1のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、次の物性値を有する5-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン（4.5g, 23mmol）を得た。

^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 3.73(2H, s), 3.89(3H, s), 7.02(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.15(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.45(1H, br.s)。

b) 5-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン（440mg, 2.3mmol）を酢酸（6.5ml）に懸濁し、パラジウム炭素（10%, 170mg）、塩化パラジウム（20mg）、濃硫酸（4.4ml）を加えて方法 1のb)と同様の操作を行い、2-アミノ-5-メトキシインダン（300mg）を粗生成物として得た。これは精製することなく次の反応の原料とした。

c) 2-アミノ-5-メトキシインダン粗生成物を30% 臭化水素

酸-酢酸 (1.8ml)、48% 臭化水素酸水溶液 (1.2ml)を用いて脱メチル化後、ジオキサン (6.2ml)、水 (3.1ml)、トリエチルアミン (約 0.55ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (440mg, 2.0mmol)を用いて、方法 1の c)と同様の操作を行い、標題化合物 (300mg, 1.1mmol)を得た。

製造例 2. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]インダン

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン (270mg, 1.1mmol) のピリジン溶液 (0.5ml)に、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (360mg, 1.3mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシインダン (320mg, 0.84mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.80(2H, m), 3.30(2H, m), 4.50(1H, br. s), 4.70(1H, br. s), 7.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

IR (KBr): ν 3350, 2980, 1680, 1540, 1440, 1250, 1210 cm^{-1} 。

b) 4-エチニルトルエン (540mg, 4.7mmol) にカテコールボラン (0.50ml, 4.7mmol)を加え、70℃で2時間攪拌すると反応液が固化し、カテコールボラン誘導体が生成し、これは精製せずに次の反応の原料とした。カテコールボラン誘導体 (240mg, 1.0mmol)に

氷水 (5ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して (E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニルボロン酸 (220mg)を粗生成物として得た。

c) 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシインダン (260mg, 0.69mmol)、(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニルボロン酸 (180mg)、トルエン (7ml)、Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol)、2 M 炭酸ナトリウム (0.99ml)、エタノール (3.0ml)、塩化リチウム (64mg, 1.5mmol)を5時間加熱還流した。反応液をエーテルで希釈し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.54mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45(9H, s), 2.35(3H, s), 2.80(2H, m), 3.30(2H, m), 4.50(1H, br. s), 4.80(1H, br. s), 7.04-7.11(2H, m), 7.16(3H, m), 7.26-7.31(2H, m), 7.39(2H, m)。

製造例 3. 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 -
メトキシカルボニルインダン

製造例 2 で合成した、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - [(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] インダン (190mg, 0.54mmol)、四酸化オスニウム (on poly(4-vinylpyridine), 140mg)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (450mg, 2.1mmol)、ジオキサン (3.8ml)、水 (0.8ml)の混合物を室温で激しく攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗、乾燥後溶媒を減圧留去して、アルデヒド混合物 (170mg)を得た。

次に、アルデヒド混合物 (170mg)をメタノール (7.0ml)に溶解し、シアン化ナトリウム (270mg, 5.5mmol)、酢酸 (0.10ml)、二酸

化マンガン (1.87g, 22mmol)を加え、室温で30分攪拌した。メタノールを加え、反応液を濾過、濃縮後、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（76mg, 0.26mmol）を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.82(2H, m), 3.31(2H, m), 3.90(3H, s), 4.49(1H, br.), 4.72(1H, br.), 7.27(1H, m), 7.87(1H, m), 7.88(1H, m)。

製造例 4. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン

方法 1

製造例 3 で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシカルボニルインダン (76mg, 0.26mmol) をメタノール (2ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.29ml, 0.29mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄後、水層を飽和硫酸水素ナトリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して次の物性値を有する標題化合物 (58mg, 0.21mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.85(2H, m), 3.33(2H, m), 4.50(1H, br.), 4.75(1H, br.), 7.30(1H, m), 7.93(1H, m), 7.94(1H, m)。

方法 2

a) 2-アミノインダン (6.0g, 45mmol) を乾燥ピリジン (7ml) に溶解し、氷水で冷却しながら、無水酢酸 (4.5ml, 47.3mmol) を滴下した。反応液を室温に戻し、20分間攪拌した後に、水を加えて析出した沈殿を濾取し、2-アセトアミドインダン (5.6g, 32mmol

)を得た。

b) アルゴン気流下、氷水で冷却した、無水塩化アルミニウム(3.4 g, 25.5mmol)の1, 2-ジクロロエタン溶液(20ml)に、塩化アセチル(1.11ml, 15.5mmol)を滴下した。滴下終了後、2-アセトアミドインダン(5.6 g, 32mmol)の2-ジクロロエタン溶液(40 ml)を加えた。室温で2.5 時間反応させた後、反応液を再び氷水で冷却し、氷を注意深く加え、反応液を塩化メチレンで抽出した。有機相を1 N水酸化カリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して次の物性値を有する2-アセトアミド-5-アセチルインダン(2.1 g, 9.8mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.95(3H, s), 2.58(3H, s), 2.82-2.87(2H, m), 3.32-3.38(2H, m), 4.77(1H, m), 5.65(1H, broad), 7.31(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.82(1H, s)。

MS (FAB): m/z 218($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

c) 水酸化ナトリウム(5.6 g, 140mmol)の水溶液(60ml)を-50℃に冷却し、臭素(2.67ml, 51.7mmol)を滴下した。次に2-アセトアミド-5-アセチルインダン(2.1 g, 9.8mmol)のジオキサン溶液(70ml)を加え、室温で3 時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、亜硫酸水素ナトリウムを加えて過剰の臭素を分解した。反応液をエーテルで洗浄後、濃塩酸を加えて酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機相を放置し、析出した沈殿を濾取して次の物性値を有する2-アセトアミド-5-カルボキシインダン(2.0 g, 8.9mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.77(3H, s), 2.77-2.82(2 H, m), 3.17-3.23(2H, m), 4.76(1H, m), 7.32(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 8.12(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 12.

70(1H, broad)。

MS (FAB): m/z 220(M+H)⁺。

d) 2-アセトアミド-5-カルボキシインダン (2.0g, 8.9mmol) を水 (12ml)、濃塩酸 (12ml) に懸濁し、7時間加熱還流した。反応液をエーテルで洗浄後、水を減圧留去して次の物性値を有する 2-アミノ-5-カルボキシインダン塩酸塩 (1.9g, 8.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.04(2H, m), 3.33(2H, m), 4.03(1H, m), 7.39(1H, m), 7.80(1H, m), 7.84(1H, m), 8.29(3H, br.), 12.82(1H, br.)。

MS (FAB): m/z 178(M+H)⁺。

e) 2-アミノ-5-カルボキシインダン塩酸塩 (1.9g, 8.7mmol) を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (17.4ml)、ジオキサン (38ml)、水 (19ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.1g, 9.6mmol) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.8g, 6.5mmol) を得た。

製造例 5. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシインダン

a) 6-メトキシ-1-インダノンの代わりに 4-メトキシ-1-インダノン (1.0g, 6.2mmol)、メタノール (20ml)、亜硝酸イソアミル (0.81ml, 5.9mmol)、濃塩酸 (0.25ml) を用いて、製造例 1 の方法 1 の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (350mg, 1.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.60(2H, s), 3.90(3H, s), 7.33(1H, m), 7.47(1H, t, J=8Hz), 7.69(1H, d, J=8Hz), 12.70

(1H, br. s)。

MS (FAB): m/z 192(M+H)⁺

b) 4-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (400mg, 2.1mmol) を酢酸 (7.6ml) に懸濁し、パラジウム炭素 (5%, 200mg)、濃硫酸 (0.50ml) を加えて水素雰囲気下、常圧で 1.5 時間攪拌した後、製造例 1. の方法 1 の b) と同様の操作を行い、2-アミノ-4-メトキシインダン (290mg, 1.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.45(2H, m), 2.98(2H, m), 3.68(1H, m), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, t, J=8Hz)

MS (FAB): m/z 164(M+H)⁺。

IR (KBr): ν 3450, 2940, 1590, 1480, 1260, 1070 cm⁻¹。

c) 2-アミノ-4-メトキシインダン (290mg, 1.8mmol) を 30% 臭化水素酸-酢酸 (1.8ml)、48% 臭化水素酸水溶液 (1.2ml) を用いて脱メチル化後、ジオキサン (5.9ml)、水 (3.0ml)、トリエチルアミン (約 0.55ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (420mg, 1.9mmol) を用いて、製造例 1. の方法 1 の c) と同様の操作を行い、次の物性値を有する標題化合物 (110mg, 0.45mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.39(1H, s), 2.59(1H, m), 2.71(1H, m), 3.04(2H, m), 4.16(1H, m), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, d, J=7Hz), 6.93(1H, t, J=8Hz), 7.09(1H, br. s), 9.09(1H, s)。

MS (FAB): m/z 250(M+H)⁺。

製造例 6. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(E)-2-(4-メチルフェニル) エテニル] インダン

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロ

キシインダンの代わりに 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシインダン (110mg, 0.45mmol)、ピリジン (0.5ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (91 μ l, 0.54mmol) を用いて、製造例 2. の a) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシインダン (130mg, 0.35mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.90(2H, m), 3.36(2H, m), 4.52(1H, br.s), 4.72(1H, br.s), 7.08(1H, d, $J=7$ Hz), 7.25(2H, m)。

MS (FAB): m/z 382(M+H) $^+$ 。

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシインダン (130mg, 0.35mmol)、(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニルボロン酸 (110mg)、トルエン (3.4ml)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg, 0.013mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.5ml)、エタノール (1.6ml)、塩化リチウム (32mg, 0.75mmol) を用いて、製造例 2. の c) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.20mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.36(3H, s), 2.81(1H, dd, $J=5$ Hz, 16Hz), 2.93(1H, m), 3.30(1H, dd, $J=7$ Hz, 16Hz), 3.42(1H, dd, $J=7$ Hz, 16Hz), 4.50(1H, br.s), 4.77(1H, br.s), 7.05(1H, d, $J=12$ Hz), 7.12(1H, d, $J=12$ Hz), 7.18(3H, m), 7.42(3H, m)。

MS (FAB): m/z 349(M) $^+$ 。

製造例 7. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシカルボニルインダン

製造例 6. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]インダン(70mg, 0.20mmol)、四酸化オスニウム(on poly(4-vinylpyridine), 53mg)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム(170mg, 0.79mmol)、ジオキサン(1.5ml)、水(0.3ml)を用いて、製造例 3. と同様の操作を行い、アルデヒド混合物(73mg)を得た。

次に、アルデヒド混合物(73mg)をメタノール(3ml)、シアン化ナトリウム(120mg, 2.4mmol)、酢酸(44 μ l)、二酸化マンガン(800mg, 9.4mmol)を用いて、製造例 3. と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(45mg, 0.15mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.84(1H, m), 3.17(1H, m), 3.30(1H, m), 3.62(1H, m), 4.47(1H, br.s), 4.71(1H, br.s), 7.24(1H, m), 7.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MS (FAB): m/z 292($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 236($\text{M}+\text{H}-56$) $^+$ 。

実施例 1. 4-(2-インダニルアミノ)-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン(92mg, 0.50mmol) (J. Pharm. Soc. JAPAN, 109, 464 (1989) 参照) と 2-アミノインダン(330mg, 2.5mmol) を乾燥エタノール(1ml)中で、アルゴン気流下、40分間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(140mg, 0.50mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.47(3H, s), 2.94(2H, m), 3.50(2H, m), 5.11(1H, m), 5.65(1H, br.), 6.80(1H, s), 7.19-7

.27(4H, m), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 282(M+H)⁺。

実施例 2. 4-(2-インダニルアミノ)チエノ[3, 4-d]
ピリミジン

4-メチルチオチエノ[3, 4-d]ピリミジン(90mg, 0.50mmol) (J. Heterocyclic Chem., 30, 509(1993)参照)と2-アミノインダン(200mg, 1.5mmol)を乾燥エタノール(4ml)中で、アルゴン気流下、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(30mg, 0.11mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.02(2H, m), 3.38(2H, m), 4.99(1H, m), 7.17(2H, m), 7.27(2H, m), 7.74(1H, s), 8.17(1H, s), 8.44(1H, d, J=6Hz), 8.52(1H, s)。

MS (FAB): m/z 268(M+H)⁺。

実施例 3. 4-(2-インダニルアミノ)-7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン

4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン(74mg, 0.40mmol)と2-アミノインダン(270mg, 2.0mmol)を乾燥エタノール(3ml)中で、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(83mg, 0.30mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.33(3H, s), 3.03(2H, m), 3.33(2H, m), 4.98(1H, m), 7.16(2H, m), 7.24(2H, m), 7.71(1H, s), 7.98(1H, d, J=7Hz), 8.51(1H, s)。

MS (FAB): m/z 282(M+H)⁺。

実施例 4. 4-(2-インダニルアミノ)ピロロ[2, 3-d]
ピリミジン

4-クロロピロロ[2, 3-d]ピリミジン(83mg, 0.54mmol)
(J. Chem. Soc., 131(1960)、J. Org. Chem., 26, 3809(1961) 参
照)と2-アミノインダン(220mg, 1.6mmol)を乾燥エタノール(5ml)中で、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(38mg, 0.20mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.96(2H, m), 3.32(2H, m), 4.92(1H, m), 6.57(1H, m), 7.05(1H, m), 7.16(2H, m), 7.25(2H, m), 7.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 11.4(1H, br.)。

MS (FAB): m/z 251(M+H) $^+$ 。

実施例 5. 4-(2-インダニルアミノ)チエノ[2, 3-d]
ピリミジン

a) 無水酢酸(4.7ml)に氷冷下、ギ酸(4.7ml)を滴下した後、2-アミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(2.8g, 16.4mmol)を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、エーテルを加え生じた沈殿を濾過で除いた。エーテルを減圧留去して2-ホルミルアミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(3.0g, 15.3mmol)を得た。

b) 2-ホルミルアミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル(3.0g, 15.3mmol)をホルムアミド(12ml)に溶解し、ギ酸アンモニウム(3.0g, 48.2mmol)を加えて150℃で6時間攪拌した。反応液を室温で一晩放置して生じた結晶を濾取し、次の物性値を有する4-ヒドロキシチエノ[2, 3-d]ピリミジン(1.7g, 11.0mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.39(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 12.45(1H, broad)。

MS (FAB): m/z 153(M+H) $^-$

c) 4-ヒドロキシチエノ[2, 3-d]ピリミジン (300mg, 2.0mmol) をオキシ塩化リン (1.5ml) 中、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた4-クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジンを精製することなく2-アミノインダン (1.1g, 8.0mmol) と乾燥エタノール (6ml) 中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (150mg, 0.56mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.98(2H, m), 3.50(2H, m), 5.15(1H, m), 5.33(1H, br.), 7.08(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.21-7.29(5H, m), 8.54(1H, s)

MS (FAB): m/z 268(M+H) $^+$ 。

実施例 6. 4-(2-インダニルアミノ)フロ[2, 3-d]ピリミジン

a) マロノニトリル (0.50g, 7.6mmol)、グリコールアルデヒド (0.32g, 2.7mmol)、トリエチルアミン (0.40ml, 2.9mmol) をトルエン (8.7ml) に懸濁し、10分間加熱還流した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-アミノ-3-シアノフラン (0.27g, 2.5mmol) を得た。

b) 2-アミノ-3-シアノフラン (270mg, 2.5mmol)、トリエチルオルトホルメート (1.5ml, 9.0mmol)、無水酢酸 (0.18ml, 1.9 μmol) の混合物を 130 $^\circ\text{C}$ で2時間加熱還流した。反応液を冷却し、2-アミノインダン (670mg, 5.0mmol)、酢酸ナトリウム (640mg, 7.8mmol)、酢酸 (1.1ml, 19mmol) を加えてさらに 130 $^\circ\text{C}$ で

2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（44mg, 0.18mmol）を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.98(2H, m), 3.47(2H, m), 5.05(1H, m), 5.37(1H, br.), 6.63(1H, s), 7.20-7.30(4H, m), 7.47(1H, s), 8.44(1H, s)。

MS (FAB): m/z 252(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 3490, 3250, 1620, 1590, 1510, 1480, 1140 cm^{-1} 。

実施例 7. 4-(2-インダニルアミノ)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン

4-ヒドロキシピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン(140mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン(3.0ml)、ジメチルアニリン(0.39ml, 3.1 μmol)、次に2-アミノインダン(400mg, 3.0mmol)を用いて実施例 5と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：2）で精製し、次の物性値を有する標題化合物(150mg, 0.56mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.95(2H, m), 3.34(2H, m), 4.94(1H, m), 7.17(2H, m), 7.27(2H, m), 8.12(1H, s), 8.26(1H, s), 8.33(1H, br.)。

MS (FAB): m/z 252(M+H) $^+$ 。

実施例 8. 7-(2-インダニルアミノ)-6-トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン

4, 5-ジアミノ-6-クロロピリミジン(140mg, 0.97mmol)(J. Am. Chem. Soc., 76, 6073(1954) 参照)、亜硝酸イソアミル(0.15ml, 1.1mmol)を乾燥ジオキサン(7ml)中、1.5 時間加熱還流した。反応液を冷却し、2-アミノインダン(280mg, 2.1mmol)を加

えてさらに 1 時間加熱還流した。反応液を室温で一晩放置し、生じた沈殿を濾過して除き、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製し、エタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物（100mg, 0.40mmol）を得た。

mp: 229 ~ 231 °C

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.09(2H, m), 3.25(2H, m), 5.02(1H, m), 7.17(2H, m), 7.24(2H, m), 8.39(1H, s), 9.07(1H, br.), 15.94(1H, br.)。

MS (FAB): m/z 253(M+H)⁺。

実施例 9. 7-(2-インダニルアミノ)オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン

4-シアノー-5-エトキシメチレンアミノオキサゾール（240mg, 1.5mmol）（J. Am. Chem. Soc., 88, 3829(1966)、Bull. Chem. Soc. JAPAN, 43, 187(1970)、Bull. Chem. Soc. JAPAN, 43, 3909(1970) 参照）、2-アミノインダン（580mg, 4.4mmol）を乾燥エタノール（2ml）中、6.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル＝1：4）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（56mg, 0.22mmol）を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.12(2H, m), 3.30(2H, m), 4.97(1H, br.), 7.16(2H, m), 7.23(2H, m), 8.37(1H, br.), 8.51(1H, br.), 8.62(1H, s)。

MS (FAB): m/z 253(M+H)⁺。

実施例 10. 3-メチル-4-(2-インダニルアミノ)イソキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン

4-シアノー-5-エトキシメチレンアミノ-3-アミノイソキサ

ゾール (320mg, 1.8mmol) (J. Org. Chem., 29, 2116(1964) 参照)、2-アミノインダン (710mg, 5.3mmol) を乾燥エタノール (3ml) 中、1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、エタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (270mg, 0.38mmol) を得た。

mp : 208 °C

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 2.62(3H, s), 3.11(2H, m), 3.35(2H, m), 5.12(1H, m), 7.17(2H, m), 7.24(2H, m), 7.60(1H, br.), 8.46(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 267(M+H) $^+$ 。

IR (KBr) : ν 3260, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1220 cm^{-1} 。

実施例 1 1. 7-(2-インダニルアミノ)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン

7-クロロチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン (50mg, 0.29mmol) (J. Org. Chem., 26, 4961(1961), Chem. Pharm. Bull., 16, 750(1968) 参照) 2-アミノインダン (120mg, 0.90mmol)、を用いて 実施例 1 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (41mg, 0.15mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 3.01(2H, m), 3.50(2H, m), 5.14(1H, br.), 6.33(1H, br.), 7.19-7.28(4H, m), 8.56(1H, s), 8.74(1H, s) 8.49(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 269(M+H) $^+$ 。

実施例 1 2. 2-(2-インダニルアミノ)-1-チア-2, 3, 5, 7-テトラアザインデン

2-クロロ-1-チア-2, 3, 5, 7-テトラアザインデン (50mg, 0.29mmol) (J. Org. Chem., 26, 4961(1961)、J. Chem. Soc.(C) 1856(1967) 参照)、2-アミノインダン (120mg, 0.90mmol)、を用いて実施例 1と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (41mg, 0.15mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.08(2H, m), 3.53(2H, m), 5.25(1H, br.), 6.99(1H, br.), 7.22-7.30(4H, m), 8.66(1H, s)。

MS (FAB): m/z 270(M+H) $^+$ 。

実施例 13. 6-(2-インダニルアミノ)-7-メチルイソチアゾロ [3, 4-d] ピリミジン

3-アミノ-5-メチル-4-イソチアゾールカルボニトリル (270mg, 1.9mmol) (Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges., 301, 611(1968)、Angew. Chem. internat. Edit., 6, 83(1967) 参照)、トリエチルオルトホルメート (1.9ml, 12mmol)、無水酢酸 (1.9ml, 20mmol) の混合物を 130℃ で 2 時間加熱還流した。反応液を減圧で濃縮後、乾燥エタノール (3ml)、2-アミノインダン (780mg, 5.8mmol) を加えて、さらに 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.35mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.04(3H, s), 3.14(2H, m), 3.39(2H, m), 5.12(1H, m), 7.18(2H, m), 7.25(2H, m), 7.32(1H, br.), 8.35(1H, s)。

MS (FAB): m/z 283(M+H) $^+$ 。

実施例 14. 7-(2-インダニルアミノ)-1, 3-ジメチル

7-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン

7-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン (28mg, 0.15mmol) (J. Med. Chem., 31, 454(1988) 参照)、2-アミノインダン (66mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン (30 μ l, 0.2 μ mol) を乾燥塩化メチレン (1ml) 中、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (26mg, 0.093mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.38(3H, s), 3.09(2H, m), 3.39(2H, m), 4.14(3H, s), 5.06(1H, m), 7.17(2H, m), 7.24(2H, m), 8.26(1H, s)。

MS (FAB): m/z 280(M+H) $^+$ 。

実施例 15. 4-(2-インダニルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン

4-ヒドロキシピリド[2,3-d]ピリミジン (150mg, 1.0mmol) (J. Am. Chem. Soc., 77, 2256(1955) 参照)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン (1.4ml, 10mmol)、乾燥ジオキサン (5ml) を用いて 実施例 14 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 19 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (60mg, 0.23mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$): δ 3.06(2H, m), 3.39(2H, m), 5.05(1H, m), 7.17(2H, m), 7.26(2H, m), 7.51(1H, m), 8.60(1H, br.d), 8.65(1H, s), 8.80(1H, m), 8.98(1H, m)。

MS (FAB): m/z 293(M+H) $^+$ 。

実施例 16. 4-[N-(2-インダニル)-N-メチルアミノ]-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

前記実施例 1 の化合物、4-(2-インダニルアミノ)-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン(29mg, 0.10mmol)を乾燥ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、水素化ナトリウム(4.4mg, 0.11mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(7.0 μ l, 0.11mmol)を加え室温でさらに30分攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(20mg, 0.070mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.60(3H, s), 2.87(3H, s), 3.13(2H, m), 3.31(2H, m), 4.87(1H, m), 6.98(1H, s), 7.17(2H, m), 7.23(2H, m), 8.59(1H, s)。

MS (FAB): m/z 296(M+H) $^+$ 。

実施例 17. 4-(2-インダニルアミノ)-5-フェニルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-フェニルチエノ[2, 3-d]ピリミジン(50mg, 0.20mmol) 2-アミノインダン(110mg, 0.80mmol)を用いて実施例 1と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(67mg, 0.20mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.54(2H, m), 3.27(2H, m), 4.92(1H, m), 5.18(1H, br.), 7.03(1H, s), 7.15(4H, m), 7.21-7.35(5H, m), 8.53(1H, s)。

MS (FAB): m/z 344(M+H) $^+$ 。

実施例 18. 4-(2-インダニルアミノ)-5-(2-チエニル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-(2-チエニル)チエノ[2, 3-d]ピリミ

ジン (50mg, 0.20mmol) 2-アミノインダン (110mg, 0.80mmol)を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.20mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.66(2H, m), 3.34(2H, m), 5.00(1H, m), 5.77(1H, br.), 6.85(1H, m), 6.89(1H, m), 7.18(4H, m), 7.22(1H, s), 7.29(1H, m), 8.55(1H, s)。

MS (FAB): m/z 350($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

実施例 19. 5-(2-フリル)-4-(2-インダニルアミノ)
チエノ [2, 3-d] ピリミジン

a) エチル 2-アミノ-4-(2-フリル)チオフェン-3-カルボキシレート (500mg, 2.1mmol) をホルムアミド (4ml) 中、180℃で3時間攪拌した。反応液を冷却して得られる沈殿を濾取し、次の物性値を有する 5-(2-フリル)-4-ヒドロキシチエノ [2, 3-d] ピリミジン (330mg, 1.5mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.56(1H, m), 7.56(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.72(2H, m), 8.14(1H, s), 12.52(1H, br. d)。

b) 5-(2-フリル)-4-ヒドロキシチエノ [2, 3-d] ピリミジン (180mg, 0.80mmol) をオキシ塩化リン (2.0ml) 中、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた 5-(2-フリル)-4-クロロチエノ [2, 3-d] ピリミジンを精製することなく、2-アミノインダン (130mg, 0.98mmol)、トリエチルアミン (0.90ml, 6.4mmol) と乾燥エタノール (5ml) 中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (130mg, 0.39mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.86(2H, m), 3.43(2H, m),

5.14(1H, m), 6.40(1H, m), 6.44(1H, m), 6.79(1H, br.), 7.09(1H, m), 7.20-7.30(4H, m), 8.53(1H, s)。

MS (FAB): m/z 334(M+H)⁺。

実施例 20. 4-(2-インダニルアミノ)-5,6-ジメチル
チエノ[2,3-d]ピリミジン

a) エチル 2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボキシレート (500mg, 2.5mmol)、ホルムアミド (5ml) を用いて 実施例 19. の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4-ヒドロキシ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (380mg, 2.1mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.35(3H, s), 2.39(3H, s), 7.98(1H, s), 12.17(1H, br. s)

b) 4-ヒドロキシ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (180mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン (0.84ml, 6.0mmol)、乾燥エタノール (5ml) を用いて 実施例 19. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.64mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.32(3H, s), 2.38(3H, s), 2.93(2H, m), 3.50(2H, m), 5.09(1H, m), 5.62(1H, br. d), 7.20(2H, m), 7.26(2H, m), 8.42(1H, s)。

MS (FAB): m/z 296(M+H)⁺。

実施例 21. 4-(2-インダニルアミノ)-5-[6-(3-メチルピリジル)]チエノ[2,3-d]ピリミジン

a) エチル 2-アミノ-5-[6-(3-メチルピリジル)]

チオフェン-3-カルボキシレート (520mg, 2.0mmol)、ホルムアミド (4ml)を用いて実施例 19. の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4-ヒドロキシ-5-[6-(3-メチルピリジル)]チエノ[2, 3-d]ピリミジン (330mg, 1.4mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, s), 8.59(1H, s), 12.48(1H, br. s)

b) 4-ヒドロキシ-5-[6-(3-メチルピリジル)]チエノ[2, 3-d]ピリミジン (240mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン (3.0ml)、2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン (2.8ml, 20mmol)、乾燥エタノール (6ml)を用いて実施例 19. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (140mg, 0.38mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.57(3H, s), 2.60(2H, m), 3.29(2H, m), 4.97(2H, m), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, s), 7.15-7.20(4H, m), 7.35(1H, m), 8.52(1H, m), 8.54(1H, s)。

MS (FAB): m/z 359(M+H) $^+$ 。

実施例 22. 4-(2-インダニルアミノ)-5-イソプロピルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

a) エチル 2-アミノ-4-イソプロピルチオフェン-3-カルボキシレート (800mg, 3.8mmol)、ホルムアミド (5ml)を用いて実施例 19. の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4-ヒドロキシ-5-イソプロピルチエノ[2, 3-d]ピリミジン (330mg, 1.7mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.33(6H, d, J=7Hz), 3.75(1H, m), 6.95(1H, s), 8.00(1H, s), 11.43(1H, br. s)。

b) 4-ヒドロキシ-5-イソプロピルチエノ[2, 3-d]ピリミジン (200mg, 1.03mmol)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2-アミノインダン塩酸塩 (200mg, 1.2mmol)、トリエチルアミン (1.0ml, 7.2mmol)、乾燥エタノール (5ml)を用いて実施例 19.のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.64mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.25(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.96(3H, m), 3.50(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 5.16(1H, m), 5.63(1H, br. d), 6.87(1H, s), 7.20(2H, m), 7.26(2H, m), 8.49(1H, s)。

MS (FAB): m/z 310($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

実施例 23. 4-(5-メトキシインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

前記製造例 1. のb)で合成した、2-アミノ-5-メトキシインダン (90mg)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン (90mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン (0.23ml, 1.7mmol)、エタノール (1ml)を用いて実施例 19.のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (20mg, 0.064mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.47(3H, s), 2.88(2H, m), 3.45(2H, m), 3.80(3H, s), 5.10(1H, m), 5.13(1H, br. d), 6.76(1H, m), 6.80(2H, m), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 312($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

実施例 24. 4-(5-ヒドロキシインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

前記製造例 1. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニ

ルアミノ) - 5 - ヒドロキシインダン (130mg, 0.50mmol) に 4 N 塩酸 - ジオキサン (2.3ml)、酢酸 (6.9ml) を加え、室温で 10 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して、2 - アミノ - 5 - ヒドロキシインダン塩酸塩を粗生成物として得た。これをエタノール (3ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.14ml, 1.0mmol)、4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン (83mg, 0.60mmol)、を用いて 実施例 19 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (17mg, 0.057mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.56(3H, s), 2.94(2H, m), 3.22(2H, m), 4.97(1H, m), 6.55(2H, m), 6.63(1H, s), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14(1H, s), 8.35(1H, s), 9.06(1H, s)。

MS (FAB): m/z 298(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 3470, 1580, 1500 cm^{-1} 。

実施例 25. 4 - (5 - フェノキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン

a) 製造例 1 で合成した、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - ヒドロキシインダン (100mg, 0.40mmol) をアセトン (2ml) に溶解し、炭酸カリウム (58mg, 0.45mmol)、ベンジルブロマイド (48 μl , 0.40mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液をエーテルで抽出、乾燥後に溶媒を減圧留去して、次の物性値を有する、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - フェノキシインダン (120mg, 0.36mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.44(9H, s), 2.72(2H, m), 3.22(2H, m), 4.48(1H, m), 4.74(1H, m), 5.04(2H, s), 6.79(1H, m), 6.84(1H, m), 7.09(1H, m), 7.29-7.43(5H, m)。

MS (FAB): m/z 340(M+H) $^+$ 。

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フェノキシインダン (120mg, 0.36mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (1.7ml)、酢酸 (5.1ml) を用いて 実施例 24 と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノ-5-フェノキシインダン塩酸塩 (99mg, 0.36mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.88(2H, m), 3.21(2H, m), 3.98(1H, m), 5.08(1H, m), 6.84(1H, m), 6.63(1H, s), 6.95(1H, m), 7.16(1H, m), 7.32-7.43(5H, m), 8.09(2H, br.)。

MS (FAB): m/z 240(M+H) $^+$ 。

c) 2-アミノ-5-フェノキシインダン塩酸塩 (99mg, 0.36mmol)、エタノール (3ml)、トリエチルアミン (92 μ l, 0.66mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (61mg, 0.33mmol)、を用いて 実施例 19 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (51mg, 0.13mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.47(3H, s), 2.87(2H, m), 3.45(2H, m), 5.05(2H, s), 5.11(1H, m), 5.63(1H, br.d), 6.82(2H, m), 6.89(1H, s), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32-7.44(5H, m), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 388(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 3460, 1570, 1500, 1450, 1240, 1010 cm^{-1} 。

実施例 26. 4-[5-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]インダン-2-イル]アミノ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン

a) 製造例 2 で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル

] インダン (20mg, 0.060mmol)、4 N 塩酸－ジオキサン (2.0ml)、酢酸 (6.0ml)を用いて実施例 2 4と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2－アミノ－5－[(E)－2－(4－メチルフェニル)エテニル] インダン塩酸塩 (16mg, 0.06mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ 2.33(3H, s), 3.02(2H, m), 3.40(2H, m), 4.10(1H, m), 7.10-7.17(4H, m), 7.27(1H, m), 7.42(3H, m), 7.49(1H, m)。

b) 2－アミノ－5－[(E)－2－(4－メチルフェニル)エテニル] インダン塩酸塩 (16mg, 0.06mmol)、エタノール (0.6ml)、トリエチルアミン (50 μ l, 0.36mmol)、4－クロロ－5－メチルチエノ [2, 3－d] ピリミジン (11mg, 0.060mmol)を用いて実施例 1 9. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (14mg, 0.035mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.36(3H, s), 2.47(3H, s), 2.93(2H, m), 3.51(2H, m), 5.13(1H, m), 5.63(1H, br. d), 6.80(1H, s), 7.06(2H, s), 7.16(2H, m), 7.23(1H, m), 7.34(1H, m), 7.41(3H, m), 8.48(1H, s)。

MS (FAB): m/z 398(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 1570, 1500 cm^{-1} 。

実施例 2 7. 4－(5－メトキシカルボニルインダン－2－イル) アミノ－5－メチルチエノ [2, 3－d] ピリミジン

前記製造例 3. で合成した 2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)－5－メトキシカルボニルインダン (60mg, 0.21mmol)、4 N 塩酸－ジオキサン (1.0ml)、酢酸 (3.0ml)続いて、エタノール (1ml)、トリエチルアミン (88 μ l, 0.63mmol)、4－クロロ－5

ーメチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (39mg, 0.21mmol) を用いて 実施例 2 4 . と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (32mg, 0.094mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 2.47(3H, s), 2.98(2H, m), 3.54(2H, m), 3.91(3H, s), 5.15(1H, m), 5.60(1H, br. d), 6.82(1H, s), 7.32(2H, m), 7.91(1H, m), 7.94(1H, m), 8.48(1H, s)。
MS (FAB) : m/z 340(M+H) $^+$ 。

IR (KBr) : ν 1720, 1570, 1500, 1270 cm^{-1} 。

実施例 2 8 . 4 - (5 - カルボキシインダニール) アミノ
- 5 - メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン ナ
トリウム塩

前記 実施例 2 7 . で合成した、4 - (5 - メトキシカルボニルインダニール) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (27mg, 0.08mmol)、メタノール (1ml)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (88 μl) を 7 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、生じた沈殿を濾取して次の物性値を有する標題化合物 (25mg, 0.072mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.57(3H, s), 3.03(2H, m), 3.34(2H, m), 5.01(1H, m), 6.58(1H, br. d), 7.08(1H, m), 7.15(1H, s), 7.68(1H, m), 7.71(1H, m), 8.37(1H, s)。

MS (FAB) : m/z 326(M+H) $^+$, 348(M+Na) $^+$ 。

IR (KBr) : ν 3450, 1570, 1550, 1500, 1430, 1400 cm^{-1} 。

実施例 2 9 . N - プロピル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3-d]
ピリミジン - 4 - イル) アミノ - 5 - インダン
カルボキサミド

a) 製造例 4 . で合成した、2 - (tert - ブトキシカルボニ

ルアミノ) - 5 - カルボキシインダン (30mg, 0.11mmol)、n - プロピルアミン (20 μ l, 0.24mmol)、トリエチルアミン (0.20ml, 1.4mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (0.3ml) (特開昭 55 - 100346 号公報参照)、ジメチルアミノピリジン (触媒量) を塩化メチレン (0.25ml) 中、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 3 : 7) で精製し、次の物性値を有する、N - プロピル - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - インダンカルボキサミド (22mg, 0.070mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.99(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.45(9H, s), 1.65(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.81(2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.31(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.41(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.50(1H, br. s), 4.70(1H, br. s), 6.07(1H, br. s), 7.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62(1H, s)。

MS (FAB): m/z 319($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

IR (KBr): ν 1690, 1640, 1540, 1170 cm^{-1} 。

b) N - プロピル - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - インダンカルボキサミド (22mg, 0.070mmol)、4N 塩酸 - ジオキサン (2ml)、酢酸 (6.0ml) を用いて 実施例 24 と同様の操作を行い、N - プロピル - 2 - アミノ - 5 - インダンカルボキサミド塩酸塩を得た。次に、エタノール (1ml)、トリエチルアミン (0.50ml, 3.6mmol)、4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン (18mg, 1.0mmol) を用いて実施例 19 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =

2 : 1 ~ 1 : 2) で精製して、次の物性値を有する標題化合物 (12 mg, 0.033mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.70(2H, m), 2.46(3H, d, $J=1\text{Hz}$), 2.97(2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.42(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 3.52(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 5.12(1H, m), 5.60(1H, br. d), 6.10(1H, br. s), 6.84(1H, s), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68(1H, s), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 367($M+H$) $^+$ 。

IR (KBr): ν 1650, 1570, 1490 cm^{-1} 。

実施例 30. N-フェニル-2-(5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ-5-インダンカルボキサミド

a) 製造例 4. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン (30mg, 0.11mmol)、アニリン (21 μl , 0.23mmol)、トリエチルアミン (0.20ml, 1.4mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (0.3ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、塩化メチレン (0.25ml) を用いて 実施例 29 の a) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 7 : 3) で精製し、次の物性値を有する、N-フェニル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド (27mg, 0.077mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.46(9H, s), 2.85(2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.31(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 4.40(1H, m), 4.50(1H, br. s), 4.75(1H, br. s), 7.14(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.35(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 7.81(1H, s)。

MS (FAB): m/z 353($M+H$) $^+$ 。

I R (KBr): ν 1680, 1540, 1170 cm^{-1} 。

b) N-フェニル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド (27mg, 0.077mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (2.0ml)、酢酸 (6.0ml)を用いて実施例 24. と同様の操作を行い、N-フェニル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩を得た。次に、エタノール (1ml)、トリエチルアミン (0.50ml, 3.6mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (18mg, 1.0mmol)を用いて実施例 19. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、次の物性値を有する標題化合物 (8mg, 0.020mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -MeOH- d_4): δ 2.50(3H, s), 3.03(2H, br. d, $J=6\text{Hz}$), 3.57(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 5.10(1H, br. s), 6.87(1H, s), 7.15(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, s), 8.43(1H, s)。

MS (FAB): m/z 401($M+H$) $^+$ 。

I R (KBr): ν 1640, 1560, 1500, 1370 cm^{-1} 。

実施例 31. N-ベンジル-2-(5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) アミノ-5-インダンカルボキサミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン (400mg, 1.44mmol)、ベンジルアミン (0.24ml, 2.2mmol)、トリエチルアミン (1.4ml, 10mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (2.1ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、塩化メチレン (12ml)を用いて実施例 29. の a) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95 : 5) で精製し、次の物性値を有する、N-ベンジル-2-(tert-

ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - インダンカルボキサミド (460mg, 1.25mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.44(9H, s), 2.80(2H, dd, $J=4\text{Hz}$, 16Hz), 3.27(2H, dd, $J=3\text{Hz}$, 12Hz), 4.50(1H, br. s), 4.64(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.70(1H, br. s), 6.34(1H, br. s), 7.30(6H, m), 7.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, s)

IR (KBr): ν 3300, 1690, 1640, 1540, 1280, 1170 cm^{-1} 。

b) N-ベンジル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド (820mg, 2.2mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (10ml)、酢酸 (30ml) を用いて実施例 24. と同様の操作を行い、次の物性値を有する、N-ベンジル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩 (660mg, 2.2mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.01(2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 17Hz), 3.32(2H, dd, $J=8\text{Hz}$, 17Hz), 4.03(1H, m), 4.48(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.23-7.32(5H, m), 7.36(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81(1H, s), 8.17(3H, br.), 8.96(1H, m)。

c) N-ベンジル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩 (660mg, 2.2mmol)、エタノール (19ml)、トリエチルアミン (0.94ml, 6.7mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (410mg, 2.2mmol) を用いて実施例 19. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95 : 5) で精製して得られる固体をエーテルで洗浄して、次の物性値を有する標題化合物 (580mg, 1.4mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.57(3H, s), 3.11(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.42(2H, dd, $J=8\text{Hz}$, 10Hz), 4.47(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.05(1H, m), 6.62(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 7.23(1H, m), 7.31(4H, m), 7.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 8.37(1H, s),

8.92(1H, m)。

MS (FAB): m/z 415(M+H)⁺。

IR (KBr): ν 1650, 1570, 1500 cm^{-1} 。

実施例 32. 2-[5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノインダン-5-カルボン酸 モルホリンアミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン (1.01g, 3.6mmol)、モルホリン (0.48ml, 5.5mmol)、トリエチルアミン (3.6ml, 26mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (5.3ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、塩化メチレン (27ml) を用いて 実施例 29. の a) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95:5) で精製し、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン-5-カルボン酸モルホリンアミド (1.0g, 2.9mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45(9H, s), 2.79(2H, dd, J=3Hz, 16Hz), 3.27(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.70(8H, br.s), 4.40(1H, br.s), 4.70(1H, br.s), 7.25(3H, m)。

IR (KBr): ν 3320, 2970, 1710, 1620, 1520, 1430, 1270, 1170, 1110 cm^{-1} 。

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン-5-カルボン酸モルホリンアミド (1.0g, 2.7mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (12ml)、酢酸 (36ml) を用いて 実施例 24. と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド塩酸塩 (750mg, 2.7mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.99(2H, m), 3.29(2H, m), 3.59(8H, br.s), 4.02(1H, m), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.33(3H,

m), 8.20(3H, br. s)

c) 2-アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド塩酸塩 (750mg, 2.7mmol)、エタノール (23ml)、トリエチルアミン (1.1ml, 8.2mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (500mg, 2.7mmol) を用いて 実施例 19 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95 : 5) で精製して得られる画分をエーテルで洗浄して、次の物性値を有する標題化合物 (680mg, 1.7mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.49(3H, s), 2.96(2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.54(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.70(8H, br. s), 5.10(1H, m), 5.60(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.25(3H, m), 8.41(1H, s)。

MS (FAB): m/z 395(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 1570, 1500, 1110 cm^{-1} 。

実施例 33. 4-(4-メトキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン

前記製造例 5. の b) で合成した、2-アミノ-4-メトキシインダン (27mg, 0.17mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン (31mg, 0.17mmol)、トリエチルアミン (71 μ l, 0.51mmol)、エタノール (1.5ml) を用いて 実施例 19 の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (50mg, 0.16mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.48(3H, s), 2.91(2H, m), 3.49(2H, m), 5.10(1H, m), 5.63(1H, br. d), 6.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.80(1H, m), 6.87(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.19(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 312(M+H) $^+$ 。

I R (KBr): ν 3470, 1570, 1490, 1260, 1070 cm^{-1} 。

実施例 3 4. 4 - (4 - メトキシカルボニルインダン - 2 - イル)
アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミ
ジン

前記製造例 7. で合成した、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メトキシカルボニルインダン (45mg, 0.15mmol)、4 N 塩酸 - ジオキサン (0.7ml)、酢酸 (2.1ml) を用いて実施例 2 4. と同様の操作を行い、2 - アミノ - 4 - メトキシカルボニルインダン塩酸塩を得た。次に、2 - アミノ - 4 - メトキシカルボニルインダン塩酸塩、4 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン (28mg, 0.15mmol)、トリエチルアミン (63 μ l, 0.45mmol)、エタノール (1ml) を用いて実施例 1 9. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (15mg, 0.044mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.49(3H, s), 2.97(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.33(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 18Hz), 3.56(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.86(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 18Hz), 3.91(3H, s), 5.11(1H, m), 5.61(1H, br. d), 6.81(1H, s), 7.28(1H, m), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.48(1H, s)。

MS (FAB): m/z 340($M+H$) $^+$ 。

I R (KBr): ν 3430, 1700, 1570, 1490, 1300 cm^{-1} 。

実施例 3 5. 4 - (5 - アセトキシインダン - 2 - イル) アミノ
- 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン

a) 製造例 1. で合成した、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - ヒドロキシインダン (100mg, 0.40mmol) を乾燥塩化メチレン (2ml) に溶解し、ピリジン (0.19ml, 2.3mmol)、無水酢

酸 (0.11ml, 1.2mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルを加え、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、次の物性値を有する5-アセトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン (120mg, 0.40mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.28(3H, s), 2.77(2H, m), 3.26(2H, m), 4.47(1H, m), 4.75(1H, m), 6.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93(1H, s), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MS (FAB): m/z 292($M+H$) $^+$, 236($M+H-56$) $^+$ 。

b) 5-アセトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン (120mg, 0.40mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (2ml)、酢酸 (6ml)を用いて実施例24.と同様の操作を行い、次の物性値を有する、5-アセトキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (86mg, 0.38mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.25(3H, s), 2.95(2H, m), 3.27(2H, m), 4.02(1H, m), 6.94(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03(1H, s), 7.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17(3H, br. s)。

c) 5-アセトキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (86mg, 0.38mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (76mg, 0.41mmol)、トリエチルアミン (0.23ml, 1.6mmol)、エタノール (6ml)を用いて実施例19.のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (34mg, 0.10mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.29(3H, s), 2.49(3H, s), 2.92(2H, m), 3.50(2H, m), 5.13(1H, m), 5.62(1H, br. d), 6.81(1H, s), 6.91(1H, dd, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6.98(1H, s), 7.24(1H, d, J

=8Hz), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 340(M+H)⁺。

実施例 36. 4-(5-ベンゾイルオキシインダン-2-イル)
アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジ
ン

a) 製造例 1. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン (100mg, 0.40mmol) を乾燥塩化メチレン (2ml) に溶解し、ピリジン (0.15ml, 1.8mmol)、塩化ベンゾイル (0.14ml, 1.1mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルを加え、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ベンゾイルオキシインダン (130mg, 0.37mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45(9H, s), 2.80(2H, m), 3.29(2H, m), 4.50(1H, m), 4.78(1H, m), 7.00(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.07(1H, s), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.51(2H, t, J=8Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 8.20(2H, d, J=7Hz)。

MS (FAB): m/z 354(M+H)⁺, 298(M+H-56)⁺。

b) 5-ベンゾイルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン (130mg, 0.37mmol)、4N塩酸-ジオキサン (2ml)、酢酸 (6ml) を用いて 実施例 24 と同様の操作を行い、次の物性値を有する、5-ベンゾイルオキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (67mg, 0.35mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.00(2H, m), 3.31(2H, m)

, 4.06(1H, m), 7.11(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.21(1H, d, J=2Hz), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.61(2H, t, J=8Hz), 7.56(1H, t, J=7Hz), 8.12(2H, d, J=7Hz), 8.20(3H, br.s)。

c) 5-ベンゾイルオキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (67mg, 0.35mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン (68mg, 0.37mmol)、トリエチルアミン (0.52ml, 3.7mmol)、エタノール (6ml)を用いて実施例 19のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.17mmol)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.51(3H, s), 2.96(2H, m), 3.53(2H, m), 5.17(1H, m), 5.65(1H, br.d), 6.82(1H, s), 7.04(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.13(1H, s), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.51(2H, t, J=8Hz), 7.64(1H, t, J=8Hz), 8.20(2H, d, J=8Hz), 8.48(1H, s)。

MS (FAB): m/z 402(M+H) $^+$ 。

実施例 37. 6-(2-インダニルアミノ)プリン

6-クロロプリン (150mg, 1.0mmol)、2-アミノインダン (200mg, 1.5mmol)、エタノール (6ml)を用いて実施例 1と同様の操作を行い、得られた沈澱をエタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.40mmol)を得た。

mp: 300°C以上

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.03(2H, m), 3.27(2H, m), 5.00(1H, m), 7.16(2H, m), 7.23(2H, m), 7.79(1H, br.s), 8.09(1H, br.s), 8.21(1H, br.s), 13.0(1H, br.)。

MS (FAB): m/z 252(M+H) $^+$ 。

実施例 38. 4-(2-インダニルアミノ)チエノ[3, 2-d

] ピリミジン

a) 3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.6 g, 10mmol) をホルムアミド (3.4ml) に加え 200 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えてクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去して得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、次の物性値を有する 4-ヒドロキシチエノ [3, 2-d] ピリミジン (60mg, 0.39mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.40(1H, m), 8.14(1H, s), 8.18(1H, m), 12.47(1H, broad)

b) 4-ヒドロキシチエノ [3, 2-d] ピリミジン (60mg, 0.39mmol)、オキシ塩化リン (0.6ml)、次に 2-アミノインダン (210mg, 1.56mmol) を用いて 実施例 5 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (30mg, 0.11mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 3.02(2H, dd, $J=6, 16$), 3.32(2H, m), 4.98(1H, m), 7.16(2H, m), 7.25(2H, m), 7.37(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.08(1H, m), 8.09(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.48(1H, s)。

MS (FAB): m/z 268(M+H) $^+$ 。

実験例 1. ヒト誘導型 NO 合成酵素 (hiNOS) 遺伝子の発現に対する反応

発明者らが既に報告している (Nunokawa, Y. et al, (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 233, 523-526) A5細胞 (ヒト肺癌由来株細胞 A549細胞 (ATCC、CCL185) に NOS53+F を安定導入した細胞) を用いて実験を行った。

A5細胞に実施例で示した化合物を IL-1 β (1ng/ml) + TNF- α (500 ng/ml) と同時に添加し、24時間後のホタルルシフェラーゼの活性に対する阻害効果を調べた。

ホタルルシフェラーゼ活性は、ルシフェラーゼアッセイシステム（プロメガ社、米国）のプロトコールに基づいて測定した。

本発明に係わる化合物の hiNOS遺伝子の発現に対する阻害活性を IC_{50} 値として表 1 に示した。

表 1

被検化合物名	IL-1 β + TNF- α 刺激
	IC_{50} (μ M)
実施例 1	0.28
実施例 6	0.80
実施例 22	0.064
実施例 25	0.15
実施例 31	0.0024
実施例 32	0.051

実験例 2. NF- κ B 結合配列によって制御されているルシフェラーゼプラスミド (pNF κ B-Luc) を安定導入した A549 細胞 (A549/NF- κ B Luc) に対する反応

A549細胞にリポフェクトアミン（ライフテックオリエンタル社、東京）を用いて、常法に従い pNF κ B-Luc（ストラタジーン社、米国）と pSV2neo（クローンテック社、米国）を同時にトランスフェクションし、G418硫酸塩（1 mg/ml、ライフテックオリエンタル社）を培地に添加することで pNF κ B-Luc が安定導入された細胞 A549/NF- κ B Luc を選択した。

A549/NF- κ B Luc を IL-1 β (1 ng/ml) もしくは TNF- α (500 ng/ml) で 4 時間刺激した場合において、本発明に係わる化合物は、NF- κ B の活性化で制御されているホタルルシフェラーゼの活性を阻害することが明らかとなった。NF- κ B 阻害活性を IC_{50} 値として表 2 に

示した。

しかし、実験例 1 で使用した A5 細胞に、NF- κ B の活性化に依存しない SV40 プロモーターで制御されている ウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子 (pRL-SV40、プロメガ社、米国) を導入した細胞では、無刺激下で ウミシイタケルシフェラーゼ活性を示すが、本発明に係わる化合物 (実施例 31 及び 32 の化合物) を $1\mu\text{g/ml}$ で 4 時間作用させても ウミシイタケルシフェラーゼ活性には全く影響を与えなかった。このことから、本発明の化合物は、NF- κ B の活性化を特異的に阻害していることが明らかになった。

尚、ウミシイタケルシフェラーゼ活性は、デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイシステム (プロメガ社、米国) のプロトコールに基づいて測定した。

表 2

被検化合物	IL-1 β 刺激	TNF- α 刺激
	IC ₅₀ (μM)	
実施例 1	0.71	1.1
実施例 22	0.064	0.13
実施例 25	0.15	未測定
実施例 31	0.072	0.12
実施例 32	0.051	0.089

実験例 3. リポ多糖 (LPS) 刺激による NO および TNF- α 産生への影響

種々の細胞を LPS で刺激すると、NF- κ B の活性化によって NOS や TNF- α などに代表されるタンパク質が発現誘導され、その細胞は NO や TNF- α を産生するようになる。

NO を産生していることを間接的に知る方法として、ジアゾ化反応

を利用したグリース法が知られている (Green, L. C. et al., (1982) Anal. Biochem, 126, 131-138)。グリース法は、ナフチルエチレンジアミンとスルファニル酸を混合したグリース試薬と培養液中の NO_2^- イオンを反応させてその発色を540nmの吸収で測定する。

LPS($10 \mu\text{g} / \text{ml}$) で刺激をしたマウスマクロファージ由来RAW264.7細胞 (ATCC、TIB-71) から遊離されてくる24時間後の培養液中のNOの蓄積を本方法で測定した結果、実施例で示される化合物を培養液中に添加しておくことでNO産生を阻害することが明らかとなった。

さらに、バイオトラック・マウスTNF- α ELISAキット (アマシャムライフサイエンス社、英国) で測定した結果、実施例で示される化合物はLPS で4時間刺激をしたRAW264.7細胞から遊離されてくるTNF- α の産生をも阻害することが明らかとなった。

これらの阻害活性を IC_{50} 値として表3に示した。

表 3

被検化合物	NO産生	TNF- α 産生
	IC_{50} (μM)	
実施例 1	0.71	1.1
実施例 22	0.064	0.16
実施例 31	0.024	0.048
実施例 32	0.025	0.051

実験例 4.

1% λ -カラゲニン (和光純薬工業株式会社) 生理食塩水溶液0.1ml をWistar系雄性ラット (6週齢、149g ~ 171g) の左足蹠皮内に投与し、経時的に足の体積を測定した。実施例32で示した被検化合物(0.3, 1mg/kg) は、0.5%ヒドロキシプロピルセルロー

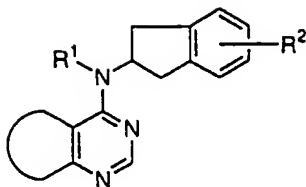
ス生理食塩水（HPC、日本曹達株式会社）に懸濁しカラゲニン投与15分前に腹腔内投与した。コントロール群には、0.5% HPC生理食塩水を用いた。その結果、次図に示すように実施例32で示した化合物は、1 mg/kg投与で既に2時間目で浮腫形成を有意に抑制し、3時間目以降も有意な高い浮腫抑制率を示すことが明らかとなった。

産業上の利用可能性

本発明にかかる化合物は、NF- κ Bの活性化を抑制することができるため、NF- κ Bの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防薬および治療薬として有効である。本発明のNF- κ B阻害剤は、具体的には、例えば、NOやTNF- α の過剰産生に起因する疾患、例えば、敗血症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトT細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳虚血性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患などに対する治療及び予防薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (I) :



{式中、

R^1 は水素原子又は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基を表わし、そして

R^2 は水素原子、

— OR^3 基 [基中、 R^3 は水素原子、炭素数 1 ～ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

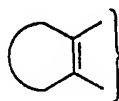
— $OCOR^4$ 基 [基中、 R^4 は水素原子、炭素数 1 ～ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

— $COOR^5$ 基 [基中、 R^5 は水素原子、炭素数 1 ～ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は— $(CH$

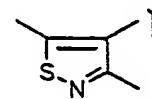
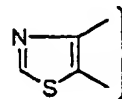
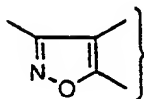
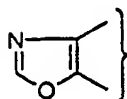
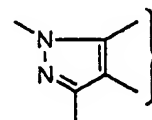
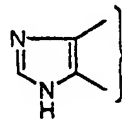
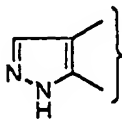
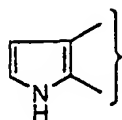
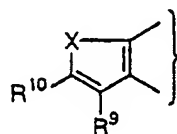
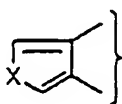
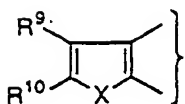
$_2)n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

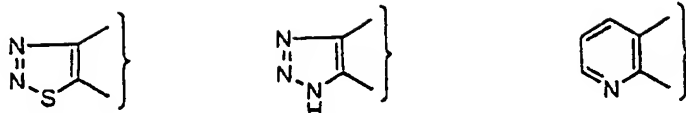
—CONR⁶R⁷ 基 [基中、R⁶ および R⁷ は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は、—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R⁶ および R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよいヘテロ環を示す]、あるいは

—CH=CHR⁸ 基 (基中、R⁸ は炭素数 1～4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を表わし、



は、





(式中、 R^9 および R^{10} は同一又は異って、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいは R^9 および R^{10} は一緒になって



を示し、X は酸素原子又は硫黄原子を示す) から成る群から選ばれるいずれか 1 つの骨格を表わす}

で表わされるインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

2. R^2 が水素原子を示す請求項 1 記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

3. R^2 が $-OR^3$ 基 [基中、 R^3 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、または $-(CH_2)_n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す] を示す請求項 1 記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

4. R^2 が $-OCOR^4$ 基 [基中、 R^4 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されてい

てもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す] を示す請求項 1 記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

5. R^2 が $-COOR^5$ 基 [基中、 R^5 は水素原子、炭素数 1 ～ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す] を示す請求項 1 記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

6. R^2 が $-CONR^6 R^7$ 基 [基中、 R^6 および R^7 は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1 ～ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す] を示す請求項 1 記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

7. R^2 が $-CH=CHR^8$ 基 (基中、 R^8 は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を示す請求項 1 記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

8. 次のインダン誘導体またはその薬理学的に許容される塩：
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d]

ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [3, 4 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) - 7 - メチルチエノ [3, 2 - d]

ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) フロ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン

、

7 - (2 - インダニルアミノ) - ユ - トリアゾロ [4, 5 - d] ピ

リミジン、

7 - (2 - インダニルアミノ) オキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジ

ン、

3 - メチル - 4 - (2 - インダニルアミノ) イソキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン、

7 - (2 - インダニルアミノ) チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン

、

2 - (2 - インダニルアミノ) - 1 - チア - 2, 3, 5, 7 - テトラザインデン、

6 - (2 - インダニルアミノ) - 7 - メチルイソチアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン、

7 - (2 - インダニルアミノ) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - [N - (2 - インダニル) - N - メチルアミノ] - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、

4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - フェニルチエノ [2, 3 - d]

] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - (2 - チエニル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
5 - (2 - フリル) - 4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5, 6 - ジメチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - [6 - (3 - メチルピリジル)] チエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (2 - インダニルアミノ) - 5 - イソプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - メトキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - ヒドロキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - フェノキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - [5 - [(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] インダン - 2 - イル] アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - メトキシカルボニルインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
4 - (5 - カルボキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン ナトリウム塩、
N - プロピル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ - 5 - インダンカルボキサミド、
N - フェニル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン

- 4 - イル) アミノ - 5 - インダンカルボキサミド、
 N - ベンジル - 2 - (5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン
 - 4 - イル) アミノ - 5 - インダンカルボキサミド、
 2 - [5 - メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] ア
 ミノインダン - 5 - カルボン酸 モルホリンアミド、
 4 - (4 - メトキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチエ
 ノ [2, 3 - d] ピリミジン、
 4 - (4 - メトキシカルボニルインダン - 2 - イル) アミノ - 5 -
 メチルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
 4 - (5 - アセトキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルチ
 エノ [2, 3 - d] ピリミジン、
 4 - (5 - ベンゾイルオキシインダン - 2 - イル) アミノ - 5 - メ
 チルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン、
 6 - (2 - インダニルアミノ) プリン、及び
 4 - (2 - インダニルアミノ) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン。

9. 請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする NF - κ B 阻害剤。

10. IL - 1, TNF - α , IL - 2, IL - 6, IL - 8, iNOS、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン - β 、ICAM - 1, VCAM - 1, ELAM - 1、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、 β 2 - マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシノーゲン、補体 B、補体 C4、c - myc, HIV, HTLV - 1, SV40, CMV およびアデノウイルスからなる群より選ばれた 1 または 2 以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である請求項 9 に記載の NF - κ B 阻害剤。

11. 炎症性疾患の予防または治療薬である請求項 9 に記載の N

F- κ B 阻害剤。

12. 自己免疫性疾患の予防または治療薬である請求項9に記載のNF- κ B 阻害剤。

13. ウイルス性疾患の予防または治療薬である請求項9に記載のNF- κ B 阻害剤。

14. 免疫抑制剤である請求項9に記載のNF- κ B 阻害剤。

15. 請求項1～8のいずれか1項に記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするNF- κ Bの活性化に起因する疾患の予防または治療薬。

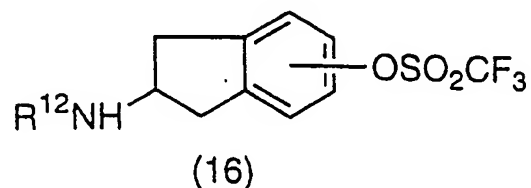
16. 請求項1～8のいずれか1項に記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするTNF- α 産生抑制剤。

17. 請求項1～8のいずれか1項に記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするTNF- α 産生過剰に起因する疾患の予防又は治療剤。

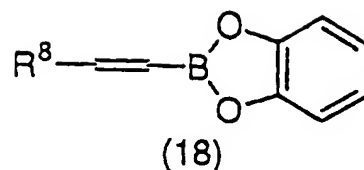
18. 請求項1～8のいずれか1項に記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするNO産生抑制剤。

19. 請求項1～8のいずれか1項に記載のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするNO産生過剰に起因する疾患の予防又は治療剤。

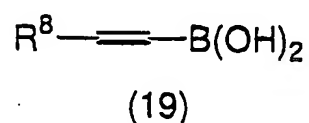
20. 一般式(16)：



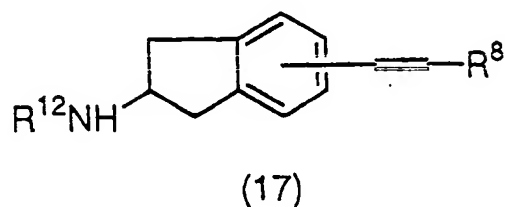
(式中、R¹²はアミノ基の保護基を示す)で表される化合物と一般式(18)：



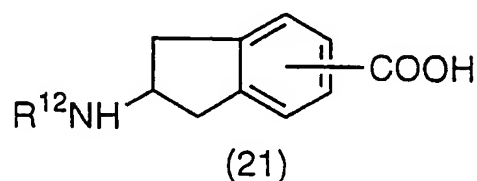
(式中、 R^8 は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す) で表されるカテコールボラン誘導体または一般式 (19) :



(式中、 R^8 は前記と同じ意味を表わす) で表されるボロン酸誘導体を反応させ、一般式 (17) :

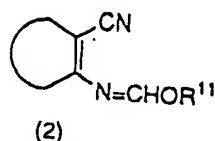


(式中、 R^8 および R^{12} は前記と同じ意味を表わす) で表されるビニル誘導体を得、次いで該一般式 (17) の化合物を酸化的開裂によりアルデヒドを生成し、該アルデヒドを酸化によりカルボン酸またはカルボン酸エステルに変換し、カルボン酸エステルに変換した場合は加水分解することからなる、一般式 (21) :

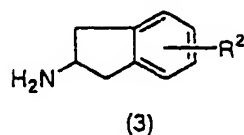


(式中、 R^{12} は前記と同じ意味を表わす) で表されるカルボン酸の製造方法。

21. 一般式(2) :



(式中、 R^{11} は炭素数1～4のアルキル基を示す)で表されるイミノエーテルと一般式(3) :



(式中、

R^2 は水素原子、

— OR^3 基 [基中、 R^3 は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1, 2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

— $OCOR^4$ 基 [基中、 R^4 は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1, 2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

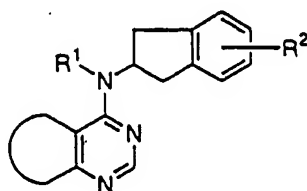
— $COOR^5$ 基 [基中、 R^5 は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は— $(CH$

$_2)n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、A はヘテロ環を示す) を示す]、

—CONR⁶R⁷ 基 [基中、R⁶ および R⁷ は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は—(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R⁶ および R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

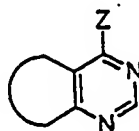
—CH=CHR⁸ 基 (基中、R⁸ は炭素数 1～4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を表わす]

で表されるアミノインダン誘導体またはその塩を塩基性条件下反応させ、ついでジムロート転位、要すれば N-アルキル化することからなる一般式 (1) :



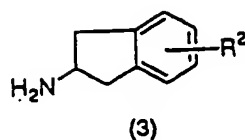
(式中、R¹ は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基、R² は前記と同じ意味を表わす) で表されるインダン誘導体の製造方法。

22. 一般式 (8) :



(8)

(式中、Zは脱離基を示す)で表されるピリミジン誘導体を、塩基の存在下または非存在下、一般式(3)：



[式中、

R^2 は水素原子、

— OR^3 基 [基中、 R^3 は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1, 2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

— $OCOR^4$ 基 [基中、 R^4 は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1, 2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

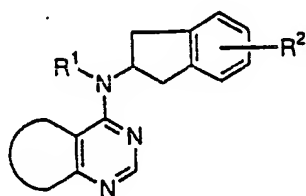
— $COOR^5$ 基 [基中、 R^5 は水素原子、炭素数1～7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は— $(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1, 2もしくは3の整数を示し、Aはヘテロ環を示す)を示す]、

— $CONR^6R^7$ 基 [基中、 R^6 および R^7 は同一あるいは

異なって、水素原子、炭素数 1 ～ 7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n-A$ 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

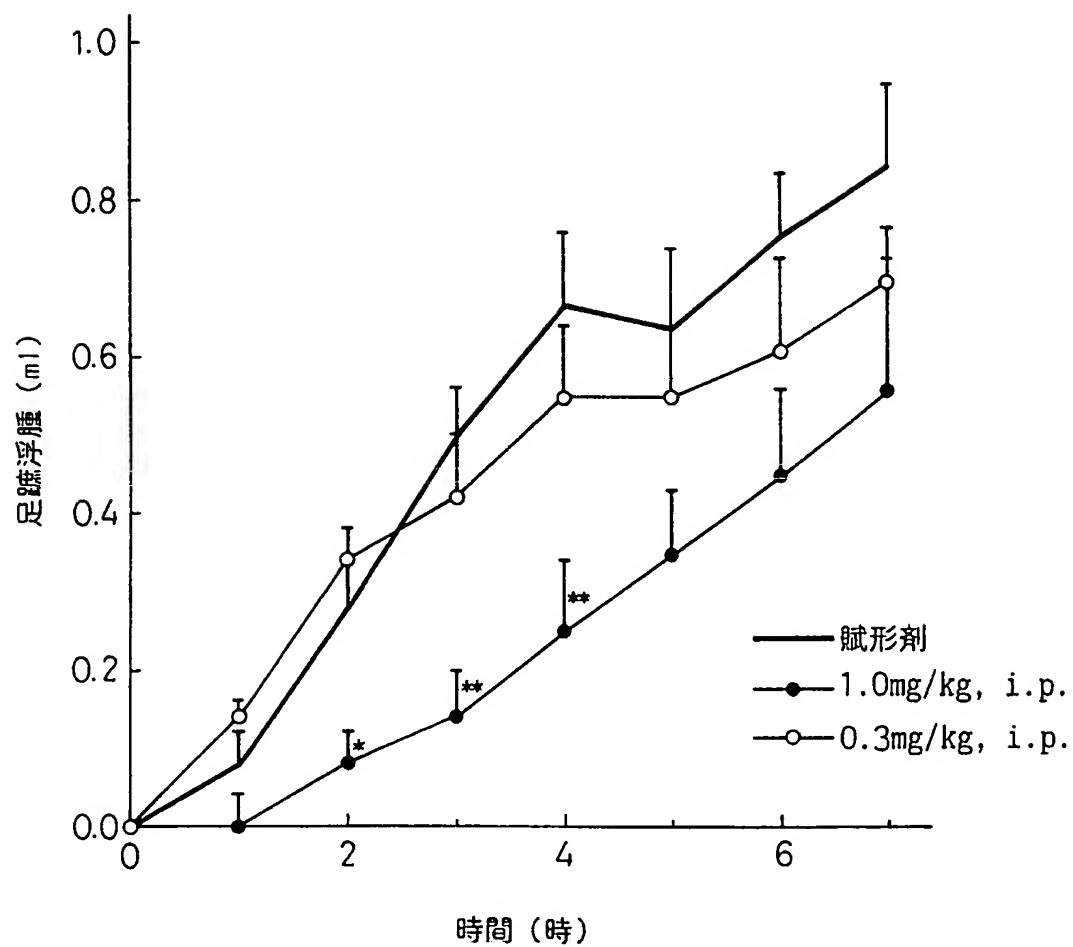
$-CH=CHR^8$ 基 (基中、 R^8 は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す) を表わす)

で表されるアミノインダン誘導体またはその塩を反応させ、要すれば N -アルキル化することからなる一般式 (1) :



(式中、 R^1 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、 R^2 は前記と同じ意味を表わす) で表されるインダン誘導体の製造方法。

Fig.1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D473/34, 361, C07D487/04, C07D491/048, C07D495/04,
C07D498/04, 105, C07D513/04, 351, A61K31/505, A61K31/52,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D473/34, 361, C07D487/04, C07D491/048, C07D495/04,
C07D498/04, 105, C07D513/04, 351, A61K31/505, A61K31/52,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2-184696, A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 July, 1990 (19. 07. 90) & EP, 378518, A & US, 4985409, A & DE, 69012840, E & ES, 2064700, T3	1-19, 21, 22
A	JP, 60-193998, A (Boehringer Mannheim GmbH.), 2 October, 1985 (02. 10. 85) & EP, 152944, A & DE, 3406533, A & US, 4704381, A	1-19, 21, 22
A	JP, 60-136592, A (Warnar-Lambert Co.), 20 July, 1985 (20. 07. 85) & US, 4501735, A & EP, 144235, A & FI, 8404750, A & DK, 8405734, A & PT, 79613, A & ES, 8602033, A	1-19, 21, 22
A	US, 3470182, A (SANDOZ INC.), 30 September, 1969 (30. 09. 69) (Family: none)	1-19, 21, 22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 October, 1999 (12. 10. 99)Date of mailing of the international search report
19 October, 1999 (19. 10. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03938

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/35430, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 November, 1996 (14. 11. 96) & EP, 824918, A1	9-19
A	JP, 4-264068, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 18 September, 1992 (18. 09. 92) & EP, 483667, A & DE, 4035961, A & FI, 9105136, A & PT, 99402, A & US, 5541343, A & US, 5591769, A & ES, 2113867, T3	20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03938

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Inventions as set forth in claims 1 to 8 pertain to compounds represented by the general formula (I); inventions as set forth in claims 9 to 19 pertain to medicinal use of these compounds as the active ingredient; and claims 21 and 22 pertain to processes for producing these compounds. These inventions are considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Invention as set forth in claim 20 pertain to a process for producing the compounds represented by the general formula (21).

The compounds of the general formula (I) and the compounds of the general formula (21) are different from each other in fundamental skeleton. Such being

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03938

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

the case, the above group of inventions and invention of claim 20 are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept. Thus, it is recognized that this international application involves two inventions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03938

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C271/24, C07C269/06

B. (Continuation) FIELDS SERCHED

C07C271/24, C07C269/06

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/03938

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D473/34, 361, C07D487/04, C07D491/048, C07D495/04, C07D498/04, 105, C07D513/04, 351, A61K31/505, A61K31/52, C07C271/24, C07C269/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D473/34, 361, C07D487/04, C07D491/048, C07D495/04, C07D498/04, 105, C07D513/04, 351, A61K31/505, A61K31/52, C07C271/24, C07C269/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 2-184696, A (日本臓器製薬株式会社) 19. 7月. 1990 (19. 07. 90) &EP, 378518, A&US, 4985409, A&DE, 69012840, E&ES, 2064700, T3	1-19, 21, 22
A	JP, 60-193998, A (ペーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2. 10月. 1985 (02. 10. 85) &EP, 152944, A&DE, 3406533, A&US, 4704381, A	1-19, 21, 22
A	JP, 60-136592, A (リーナー・ランバート・コンパニー) 20. 7月. 1985 (20. 07. 85) &US, 4501735, A&EP, 144235, A&FI, 8404750, A&DK, 8405734, A &PT, 79613, A&ES, 8602033, A	1-19, 21, 22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 10. 99

国際調査報告の発送日

19.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 3470182, A (SANDOZ INC.) 30. 9月. 1969 (30. 09. 69) (ファミリーなし)	1-19, 21, 22
A	WO, 96/35430, A1 (藤沢薬品工業株式会社) 14. 11月. 1996 (14. 11. 96) & EP, 824918, A1	9-19
A	JP, 4-264068, A (トクトル カルル トマエ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ ン) 18. 9月. 1992 (18. 09. 92) & EP, 483667, A & DE, 4035961, A & FI, 9105136, A & PT, 99402, A & US, 5541343, A & US, 5591769, A & ES, 2113867, T3	20

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1－8は一般式（I）で表される化合物に係る発明であり、請求の範囲9－19は該化合物を有効成分とする医薬用途に係る発明であり、請求の範囲21、22は該化合物を製造する方法に係る発明であり、これらは単一の一般的発明概念を形成する発明群である。

請求の範囲20は、一般式（21）で表される化合物の製造方法に係る発明である。

一般式（I）の化合物と一般式（21）の化合物は互いに異なる基本骨格を有する化合物であり、上記の発明群と請求の範囲20に係る発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められないため、この国際出願には二つの発明があると認める。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.